

BILAN DES EFFETS INDESIRABLES TRANSMIS PAR LES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE CHEZ LES PATIENTS PRIS EN CHARGE DANS LE CONTEXTE D'UNE INFECTION A SARS-CoV2 et DES CAS DE MESUSAGES EN AMBULATOIRE

1. OBJECTIFS

Identification de signaux de sécurité via l'analyse des cas analysés, validés et transmis par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) concernant les patients présentant une infection par le SARS-CoV2 (avérée ou suspectée).

Analyse des déclarations de mésusages en ambulatoire dans ce contexte de pandémie à COVID-19.

2. METHODOLOGIE

a. CAS ISSUS DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE (BNPV)

- Critères de requêtes :

Critères sur les cas :

- Origine des cas : CRPV
- Version : dernière version approuvée
- Critère de date :
date de saisie postérieure au 01/01/2020
date de validation du cas jusqu'au 28/04/2020
- Critère de gravité : cas graves et non graves

Critères sur les médicaments :

- Aucun critère

Critères sur les effets :

- Aucun critère

Autres critères :

- soit le narratif contient : %COVID% ou %SARS%
- soit un des effets indésirables a pour PT Infection à virus corona
- soit un des médicaments a pour indication un terme dont le PT est Infection à virus corona
- soit un des antécédents est un terme dont le PT est Infection à virus corona

Les extractions de la BNPV sont faites quotidiennement par l'ANSM et envoyées quotidiennement au CRPV de Dijon. Les cas pouvant faire l'objet de mises à jour, les données figurant dans un rapport sont susceptibles d'être modifiées dans les rapports ultérieurs compte tenu des informations figurant dans la mise à jour (médicaments suspectés, gravité...).

L'analyse est présentée sous forme de rapport hebdomadaire depuis le 01/04/2020. Les résultats sont présentés de façon cumulative. En rouge sont précisées les données supplémentaires par rapport au précédent rapport hebdomadaire.

Il est à noter que le nombre de cas inclus dans ce rapport peut différer de celui indiqué dans le rapport du CRPV de Nice sur les atteintes cardiaques. En effet, les cas analysés par le CRPV de Nice lui sont envoyés en temps réel par chaque CRPV au moment de l'enregistrement des cas dans la BNPV alors que les cas inclus dans ce rapport sont issus d'une requête faite dans la BNPV après validation des cas par l'ANSM. Ce délai de validation peut être de quelques jours.

- Critères d'exclusion

Les cas exclus sont ceux ne concernant des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects d'un COVID-19.

b. CAS ENREGISTRES VIA LE QUESTIONNAIRE MESANGE

MESANGE est une étude à l'initiative des Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Franche Comté et de Bourgogne en 2017 ayant pour objectif de mettre en place un système de recueil simple des situations de mésusages constatés en ambulatoire auprès des pharmaciens d'officine. Cette étude a été déployée auprès de toutes les officines de la région Bourgogne Franche Comté. Les cas de mésusages peuvent être déclarés via un formulaire « papier » ou via un questionnaire électronique à remplir en ligne via le site <https://www.projet->

mesange.fr/. Ce questionnaire en ligne a été ouvert à toute la France via un mail adressé à tous les CRPV le 30 mars 2020.

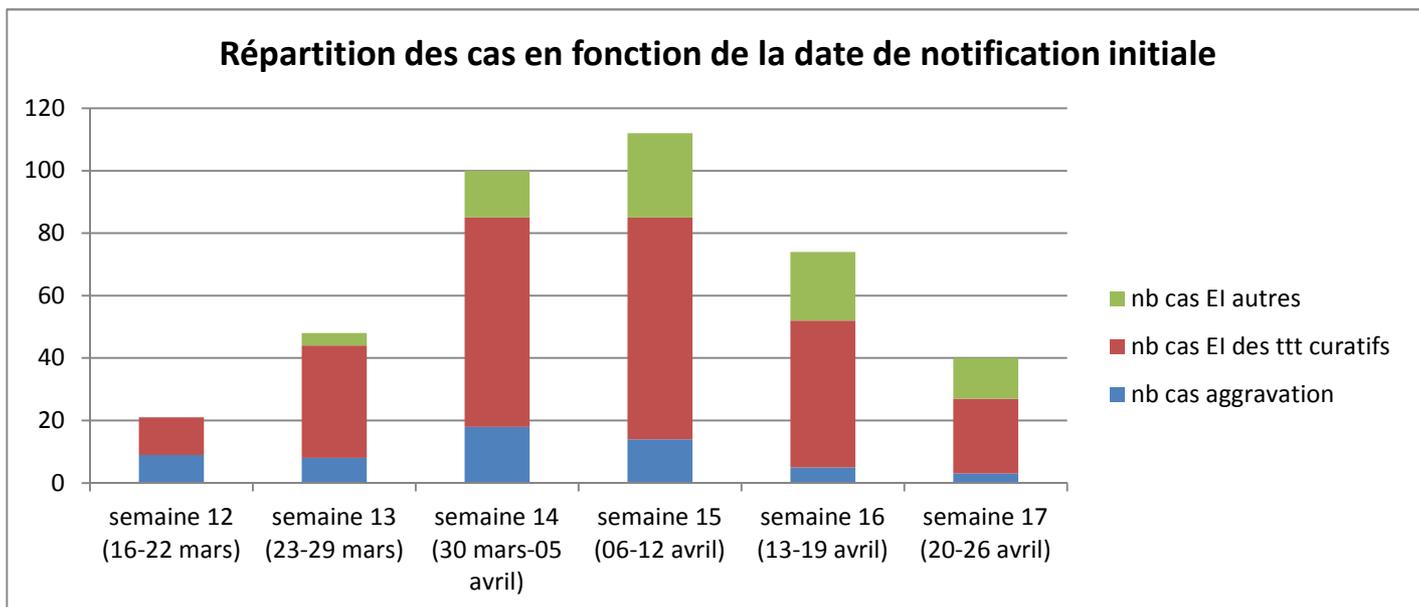
Le mésusage a été défini comme suit dans la Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance de février 2018 :
 « Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié. »

3. RESULTATS

a. Données générales

Au total, au 28/04/2020, **495 cas** ont été extraits de la BNPV, soit **89 de plus que dans le précédent rapport hebdomadaire**, et **100 ont été exclus** car concernaient des patients non pris en charge dans un contexte de COVID-19 ou non suspects d'un COVID-19. La répartition des cas inclus (n=395) est détaillée dans le tableau ci-dessous.

| | Nb cas total | Dont nb cas graves (%) | Dont décès |
|---|--------------|------------------------|------------|
| Nombre de cas inclus | 395 (+74) | 305 (77%) | 18 (+5) |
| Nombre de cas d'effet indésirable sous médicament utilisé le traitement du COVID-19 | 257 (+42) | 195 (76%) | 5 (+1) |
| Nombre de cas d'aggravation de l'infection COVID-19 | 57 (+6) | 55 (96%) | 7 (+2) |
| Nombre de cas autres chez des patients COVID-19+ ou suspect de COVID-19 | 81 (+26) | 55 (68%) | 6 (+2) |



Les 395 cas concernent 389 patients : 6 patients ont fait l'objet de 2 cas chacun. Parmi les 6 patients, 3 se retrouvent dans « EI des traitements curatifs » pour les 2 cas les concernant, 2 patients dans « autres cas » et « EI des traitements curatif » et 1 patient dans « aggravation » et « EI des traitements curatif ».

Ainsi les calculs concernant le sexe et l'âge sont réalisés pour les « cas totaux » sur 389 patients, pour les cas « aggravation » sur 57 patients, pour les « EI ttt curatifs » sur 254 patients et pour les « autres cas » sur 81 patients.

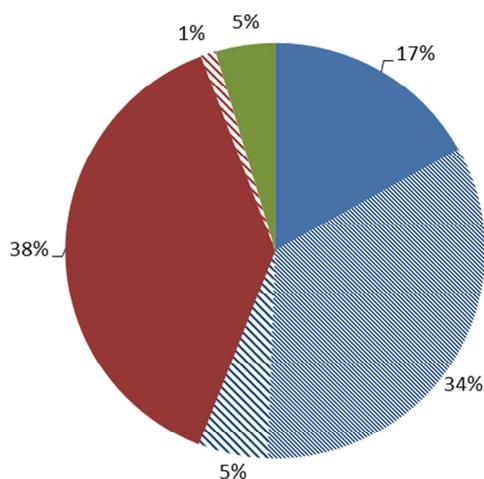
| | cas totaux (n=389 patients) | Et ttt curatifs (n=254 patients) | aggravation (n=57 patients) | Autres cas (n=81 patients) |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| sexe ratio H/F | 2,1 | 2,5 | 1,5 | 1,6 |
| âge moyen +/- écart type (ans) | 62,1 +/- 15,9 | 61,9 +/- 14,4 | 56,2 +/- 18,1 | 66,6 +/- 17,1 |
| âge médian (ans) | 64 | 63 | 57 | 65,5 |
| âge min-max (ans) | 4-97 | 4-92 | 7-88 | 16-97 |

Cas d'effets indésirables imputés à des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19

| Médicament | Nb cas | Nb cas graves | Dont décès |
|---|--------|---------------|------------|
| Hydroxychloroquine | 146 | 129 (88%) | 5 |
| Dont assoc azithromycine | 87 | 83 | 2 |
| Dont assoc spiramycine | 11 | 9 | 0 |
| Dont assoc azithromycine + lopi/rito | 1 | 1 | 0 |
| Dont assoc lopi/rito | 1 | 1 | 0 |
| Dont assoc tocilizumab | 2 | 1 | 0 |
| Lopinavir-ritonavir | 103 | 62 (61%) | 0 |
| Dont assoc azithromycine | 1 | 1 | 0 |
| Dont assoc avec hydroxychloroquine* | 2 | 2 | 0 |
| Chloroquine | 3 | 3 (100%) | 0 |
| Dont assoc azithromycine | 1 | 1 | 0 |
| Tocilizumab | 4 | 1 (25%) | 0 |
| Dont association avec hydroxychloroquine* | 2 | 1 | 0 |
| Remdesivir | 3 | 3 (100%) | 0 |
| Azithromycine seule | 1 | 1 (100%) | 0 |
| Siralumab (essai clinique) | 1 | 0 | 0 |

* dans ce rapport, les cas concernant une association de l'hydroxychloroquine avec un autre médicament utilisé dans le traitement du COVID-19 sont comptés dans les cas hydroxychloroquine et également dans les cas du médicament concerné (lopinavir/ritonavir et tocilizumab)

Répartition des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 et impliqués dans les effets indésirables



■ HCQ seule ▨ HCQ + azithro ▩ HCQ + autre association ■ Lopinavir-Ritonavir ▨ lopi-rito en association ■ Autres

HCQ= hydroxychloroquine

Autres = chloroquine, tocilizumab, remdesivir, azithromycine seule, siralumab.

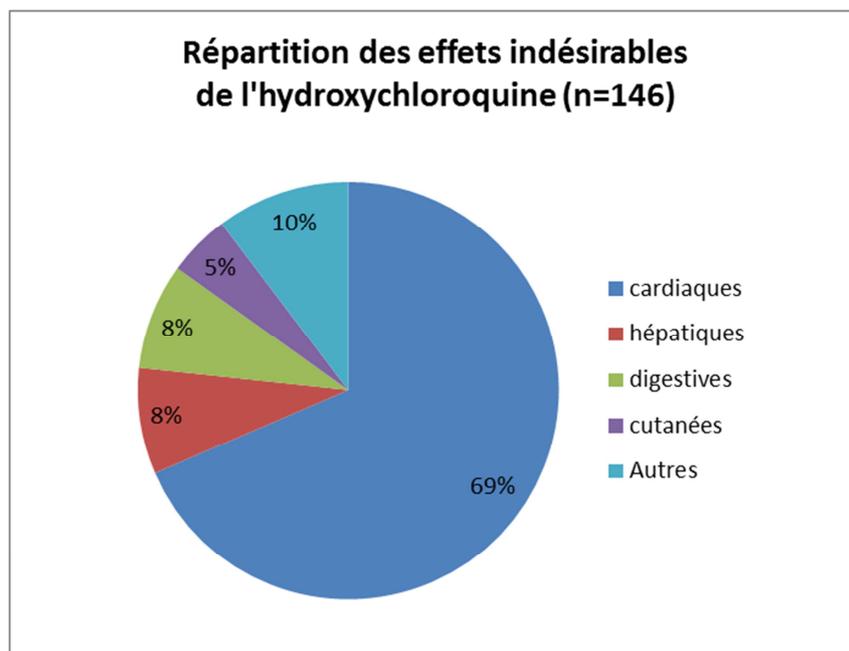
Evolution du nombre de cas par rapport hebdomadaire :

| | Rapport 1 (01/04/2020) | Rapport 2 (08/04/2020) | Rapport 3 (15/04/2020) | Rapport 4 (22/04/2020) | Rapport 5 (28/04/2020) | Total |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|
| Nb cas inclus total | 40 | 61 | 48 | 66 | 42 | 257 |
| Dont nb de décès | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| Dont nb de cas hydroxychloroquine | 15 | 31 | 35 | 34 | 31 | 146 |
| Dont nb de cas lopinavir-ritonavir | 23 | 29 | 10 | 31 | 10 | 103 |
| Dont nb de cas chloroquine | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| Dont nb de cas remdesivir | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 |
| Dont nb de cas tocilizumab | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 4 |

Avec hydroxychloroquine n=146 (soit 31 cas de plus que lors du précédent rapport) :

- 100 cas d'atteinte cardiaque (soit 20 de plus) dont 59 (soit 12 de plus) en association avec azithromycine, 10 avec la spiramycine (soit 2 de plus), 1 en association avec le lopinavir/ritonavir et 1 en association avec darunavir et le ritonavir. Parmi ces cas, sont retrouvés 5 décès (soit 1 de plus) : 1 association oseltamivir, 1 association azithromycine, 1 association azithromycine + darunavir + ritonavir + lévofloxacine + métoprolol, 1 suspecté avec lévofloxacine, 1 seul suspect et 1 torsade de pointe récupérée avec hydroxychloroquine seule) => cf rapport du CRPV de Nice
- 12 cas d'atteinte hépatique (soit 3 de plus) (3 cholestatique, 6 cytolytique, 2 mixte, 1 non « typable ») en association avec azithromycine dans 8 cas, en association au tocilizumab dans 1 cas
- 12 cas d'atteinte digestive (soit 5 de plus) dont 8 en association avec l'azithromycine et 1 en association avec la spiramycine (diarrhée, nausées, vomissements)
- 7 cas d'atteinte cutanée (soit 2 de plus) dont 1 en association avec azithromycine et 1 en association au tocilizumab
- 4 cas d'atteinte oculaire (dont 1 grave)
- 4 cas d'atteinte hématologique toutes en association avec l'azithromycine (1 agranulocytose, 2 neutropénie, 1 anémie)
- 4 cas d'atteinte neurologique tous en association avec l'azithromycine : 1 crise tonico-clonique (patiente épileptique, contexte d'arrêt de la carbamazépine) ; 1 céphalée, 1 vertige, 1 confusion (contexte d'arrêt zolpidem et lorazépan)
- 2 troubles ioniques à type d'hyperkaliémie (en association avec IEC ou sartan) (nouveau)
- 1 cas d'atteinte psychiatrique (avec azithromycine)
- 1 cas oppression thoracique (avec atteinte digestive)
- 1 cas d'embolie pulmonaire (7 médicaments suspectés)
- 1 cas de surdosage sans effet (étude DISCOVERY)
- 1 cas de déséquilibre du diabète (nouveau)

De façon globale la répartition des effets indésirables avec l'hydroxychloroquine est la suivante :



Avec lopinavir/ritonavir n=103 cas (soit 10 de plus que lors du précédent rapport et inclusion de 2 cas en association avec l'hydroxychloroquine qui concernent 1 cas d'atteinte hématologique et 1 cas d'atteinte cardiaque).

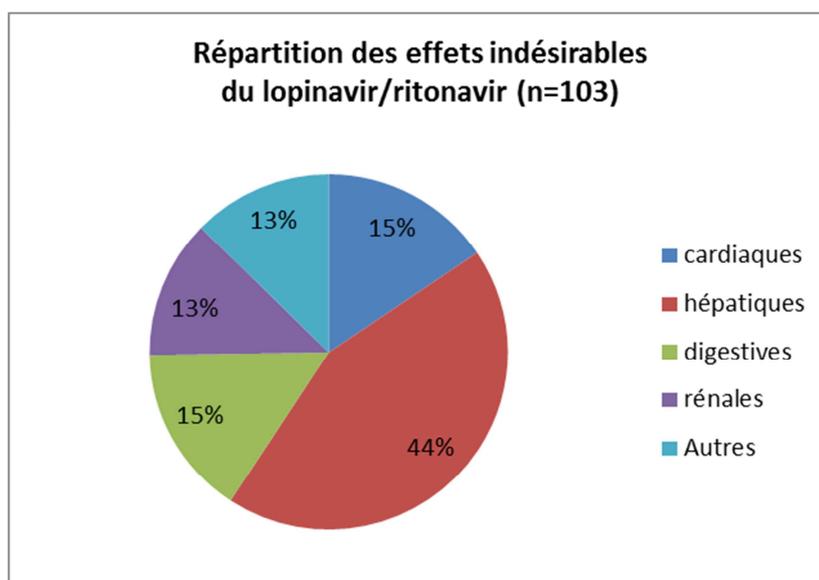
A noter qu'un cas peut inclure plusieurs types d'effets indésirables.

34 cas avec mention d'un surdosage en lopinavir +/- en ritonavir

- 45 cas (**soit 6 de plus**) dont 4 cas d'hyperbilirubinémie isolée (**soit 2 de plus**). Les élévations des enzymes hépatiques ont un profil majoritairement cytolytique (6 cas ayant une mention d'hyperbilirubinémie associée). Aucun de cas d'insuffisance hépatocellulaire ou hépatite fulminante. L'évolution était favorable dans la majorité des cas (62%).
- 13 cas d'atteinte rénale dont 7 IRA (**soit 2 de plus**) et 6 cas d'oligurie sans augmentation de la créatininémie) 11 cas avec la forme buvable (dont 5 IRA), 2 avec la forme comprimé (dont 2 IRA). Parmi les cas supplémentaire, 1 cas consécutif d'une interaction avec le tacrolimus. L'évolution était favorable à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas.
- 16 cas d'atteinte cardiaque (**soit 1 de plus**) dont 1 en association avec l'hydroxychloroquine, 2 en association avec l'azithromycine et 1 avec l'érythromycine (13 allongement du QT et 1 bradycardie sinusale) => cf rapport du CRPV de Nice
- 16 cas d'atteinte digestive (**soit 5 de plus**) (dont 13 cas de diarrhée et 1 cas de panniculite mésentérique)
- 10 cas d'atteinte endocrinienne (hypertriglycéridémie) (**soit 4 de plus**)
- 5 cas de surdosage en lopinavir sans effet indésirable (**soit 1 de plus**)
- 3 cas d'atteinte pancréatique biologique (hyperlipasémie)
- 3 cas d'atteinte musculosquelettique = rhabdomyolyse dont 2 en interaction avec une statine
- 2 cas d'atteinte neurologique : 1 cas dysesthésies en association avec l'interféron (étude DISCOVERY) dans un cas et 1 cas de céphalées contexte d'interaction avec tacrolimus et évérolimus
- 1 cas de sensation de malaise non grave
- 2 cas d'atteinte hématologique (neutropénie) dont 1 en association avec l'hydroxychloroquine
- 1 cas de goutte (**nouveau**)

A noter parmi ces cas, 6 mentionnant une interaction médicamenteuse (apixaban 1 cas, midazolam 1 cas, statine 2 cas, tacrolimus/évérolimus 2 cas) (**soit 1 cas de plus**)

De façon globale la répartition des effets indésirables avec l'hydroxychloroquine est la suivante :



Avec chloroquine n=3 (pas de nouveau cas) :

- 3 cas d'atteinte cardiaque (1 seul suspect, 1 association clarithromycine, 1 association azithromycine) => cf rapport du CRPV de Nice

Avec remdesivir n=3 (pas de nouveau cas) :

- 1 cas d'aggravation d'une atteinte hépatique (transaminases) (contexte d'erreur médicamenteuse avec surdosage en remdesivir administré)
- 2 cas d'hyperkaliémie inexpliquée (autres médicaments suspects = héparine, macrogol)

Avec sarilumab n=1 (pas de nouveau cas) :

- 1 cas d'erreur médicamenteuse sans effet indésirable (erreur de patient) avec ce médicament utilisé dans le cadre d'un essai clinique

Avec tocilizumab n=4 (soit 3 cas de plus) :

- 3 cas d'atteinte hépatique (profil cytolytique) non grave, dont 1 cas dans le cadre de l'étude DISCOVERY et 1 cas en association avec l'hydroxychloroquine.
- 1 atteinte cutanée en association avec l'hydroxychloroquine (même patient que l'atteinte hépatique mentionnée ci-dessus).

Avec azithromycine seule n=1 :

- 1 cas de colite à Clostridium (pas de nouveau cas)

b. Cas d'aggravation de l'infection à COVID-19 : n=57 (soit 6 de plus que lors du précédent rapport)

| Médicaments | Nb cas | Nb cas graves | Dont décès |
|---|---------|---------------|------------|
| AINS | 22 (+2) | 21 | 2 (+1) |
| Corticoïde | 15 (+1) | 15 | 2 |
| AINS + corticoïde | 3 | 3 | 1 |
| corticoïde + immunosuppresseur/anti TNF | 7 (+1) | 7 | 0 |
| AINS + immunosuppresseur | 1 | 1 | 0 |
| Immunosuppresseurs | 4(+2) | 3 | 1 |
| sitagliptine | 5 | 5 | 1 |

c. Autres cas d'effets indésirables chez des patients pris en charge pour COVID-19 avéré ou suspecté.

Ont été identifiés **81 cas** d'effets indésirables chez des patients COVID-19 positifs ou suspectés devant un tableau clinique compatible (le plus souvent l'imagerie), **soit 26 de plus que lors du précédent rapport.**

Six décès sont identifiés, **soit 2 de plus que lors du précédent rapport** qui concernent :

- 1 cas de pneumopathie interstitielle avec fibrose suspectée induite par un traitement chronique par amiodarone. Evolution défavorable conduisant au décès. Prélèvement COVID-19 positif.
- 1 cas d'AVC hémorragique sous anticoagulation curative, sans surdosage, survenue à J17 d'une prise en charge d'une détresse respiratoire sur COVID-19 positif avec embolie pulmonaire à J7. Pas de recours thérapeutique possible.

Parmi les médicaments imputés figurent toujours une majorité de cas (n=28) impliquant au moins un antibiotique avec des effets indésirables attendus d'ordre cutané / allergique, hématologique, neurologique principalement.

Nous notons par ailleurs :

- 1 nouveau cas d'effet indésirable sous voriconazole mais sans surdosage (effet indésirable cardiaque).
- pas de nouveau cas impliquant la clozapine, le clonazépam.
- 2 cas d'effets indésirable sous paracétamol pris en automédication (1 cas d'erreur de dose sans effet indésirable et 1 hépatite cytolytique pour laquelle un traitement par ibuprofène pris également en automédication est suspecté)

Les 21 cas concernant les anticoagulants ont fait l'objet d'une analyse particulière. Il en ressort :

- 7 thrombopénies sous héparine dont 5 confirmées par les tests biologiques (anticorps anti-PF4),
- 8 hémorragies (1 sous AOD, 2 sous AVK, 1 sous HBPM et 4 sous HNF dont 3 fatales)

d. Mésusage en ambulatoire

Nous dénombrons toujours au total 5 cas concernant une auto-prescription chez des professionnels de santé : un cas de troubles psychiatriques sous hydroxychloroquine + azithromycine, un cas de syncope sous hydroxychloroquine et azithromycine, 1 cas de tachyarythmie, collapsus cardiovasculaire sous chloroquine + clarithromycine, un cas d'allongement de l'intervalle QT sous hydroxychloroquine + azithromycine et un cas de douleur thoracique + douleur abdominale sous hydroxychloroquine + azithromycine. Pas de cas de décès. **Pas de nouveau cas.**

Dans 3 cas il est signalé une automédication : 1 cas pour l'azithromycine, 1 cas pour hydroxychloroquine et 1 cas pour une association chloroquine + azithromycine. **Pas de nouveau cas.**

Enfin, dans 4 cas une prescription d'hydroxychloroquine faite en ville est retrouvée : 1 fois pour de l'hydroxychloroquine seule, 3 fois pour une association hydroxychloroquine + azithromycine. **Pas de nouveau cas.**

Parmi les déclarations recueillies par le biais du questionnaire de l'étude MESANGE, ont été dénombrées **9 déclarations supplémentaires (soit 37 au total)** dans le contexte de pandémie à COVID-19 issues de 8 régions :

- 5 Auvergne-Rhône Alpes (**soit 1 de plus**)
- 7 de Grand Est (**soit 2 de plus**)
- 10 de Bourgogne Franche Comté
- 4 des Pays de Loire (**soit 1 de plus**)
- 3 de Nouvelle Aquitaine
- 3 d'Ile de France
- 3 d'Occitanie (**nouveau**)
- 2 des Hauts-de-France (**nouveau**)

Cinq des 9 nouvelles déclarations proviennent des Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) informés des falsifications ou suspicions de falsification d'ordonnances (PLAQUENIL® + azithromycine 2 fois, PLAQUENIL® seul 1 fois, azithromycine seul 1 fois, NIVAQUINE® 1 fois)

Au total :

- 19 déclarations faisant état d'un mésusage concernant l'hydroxychloroquine dont 15 en association avec l'azithromycine et 2 concernant la chloroquine en association avec l'azithromycine **(soit 2 de plus)**
- 1 prescription falsifiée de NIVAQUINE® (chloroquine) **(nouveau)**
- 5 cas signalant la prescription d'azithromycine pour infection COVID-19 + **(soit 4 de plus)** et de plus l'existence pour 1 patient d'une contre-indication avec de la colchicine prise au long cours
- 1 mentionnant une interaction entre l'amitriptyline prise au long cours par le patient et l'hydroxychloroquine et l'azithromycine prescrite dans un contexte de COVID-19.
- 1 interaction azithromycine + simvastatine (+ remontée du mésusage de l'azithromycine dans le contexte COVID sans autre indication par ailleurs)
- 2 ordonnances avec STROMECTOL® (ivermectine)
- 2 ordonnances avec SINGULAIR® (montélukast) en début de suspicion d'infection et 1 après sortie de l'hôpital pour traiter les lésions pulmonaires dues au COVID-19,
- 2 ordonnances de zinc (EFFIZINC® ou RUBOZINC®) **(soit 1 de plus)**
- 1 association ZECLAR® (clarithromycine) + OROKEN® (céfixime) pour suspicion COVID-19 sans autre indication par ailleurs
- 1 remontée par l'URPS Pharmacien d'une région concernant l'utilisation des substituts nicotiniques en prévention du COVID-19 chez des non-fumeurs **(nouveau)**

Dans tous les cas, le mésusage a pour origine la prescription : 20 fois par un médecin généraliste, 7 fois par un médecin spécialiste, 2 fois par un dentiste, 3 cas non renseigné et 5 falsifications ou suspicion de falsification d'ordonnance.

Dans 20 cas l'ordonnance n'a pas été délivrée et dans 3 cas elle a été modifiée avant délivrance.

4. DISCUSSION

Parmi les cas d'effets indésirables notifiés chez des patients infectés (ou suspectés de l'être) par le COVID-19 sont retrouvés principalement des cas concernant les médicaments indiqués dans l'infection à COVID-19 (n=257/395 soit 65%) avec une majorité de cas grave (77%).

Parmi ces 257 cas figurent d'avantage de cas imputés à l'hydroxychloroquine (146 cas, soit 57%) qu'à l'association lopinavir/ritonavir (103, soit 40%), soit une relative stabilité par rapport au rapport précédent.

Aucun cas supplémentaire n'a été identifié avec la chloroquine (3 cas), le remdésivir (3 cas), le siralumab (1 cas). En revanche, 3 cas supplémentaires sont retrouvés avec le tocilizumab, dont 2 cas en association avec l'hydroxychloroquine chez un même patient (enfant de 4 ans suivi pour une LAL).

Dans 5 cas, les traitements du COVID-19 étaient donnés dans le cadre de l'étude DISCOVERY (3 pour le lopinavir/ritonavir, 1 pour le tocilizumab, 1 pour l'hydroxychloroquine) et 1 cas pour le siralumab dans le cadre d'un essai clinique sur ce produit.

Nous retrouvons 2 cas chez des enfants de 4 et 7 ans, tous deux suivis pour leucémie (1 cas d'aggravation du COVID-19 par méthotrexate et mercaptopurine et 2 cas pour le même enfant avec le tocilizumab mentionnés ci-dessus). Pas de signal à ce stade.

Dix-huit cas de décès sont répertoriés, soit 5 de plus que dans le précédent rapport qui sont : 2 cas de patients COVID-19 positifs ou suspectés détaillés ci-dessus, 1 cas de suspicion d'aggravation du COVID-19 par la prise d'AINS et 1 cas d'insuffisance cardiaque suspecté sous hydroxychloroquine. Pas de signal à ce stade.

En ce qui concerne les cas de l'association **lopinavir/ ritonavir**, 10 nouveaux cas ont été rapportés. Les atteintes prédominantes sont toujours hépatiques, de profil cytolytique, sans atteinte sévère à type d'insuffisance hépatocellulaire, d'évolution favorable dans la majorité des cas. Un nouveau cas d'interaction médicamenteuse a été retrouvé (surdosage en tacrolimus).

De manière globale, les effets indésirables rapportés avec l'association lopinavir/ritonavir sont attendus (c'est-à-dire listé dans le résumé des caractéristiques du produit), mais le nombre de cas d'allongement de l'intervalle QTc est nettement augmenté (1 seul notifié au cours de la période 1985 - 2019 dans la BNPV).

En ce qui concerne les observations avec l'**hydroxychloroquine**, la majorité (69%) sont toujours des atteintes cardiaques dont 5 décès (analyse par le CRPV de Nice). Là encore le nombre de cas notifié est augmenté par rapport aux cas enregistrés dans la BNPV dans la période 1985-2019. Les effets indésirables rapportés sont toujours globalement attendus.

Pour les cas déclarés **d'aggravation** de l'infection par des médicaments, pas de nouvelle donnée, en dehors d'un cas supplémentaire notifié avec la sitagliptine par le même déclarant (discussion dernière réunion hebdomadaire). Quelques cas supplémentaire ont été notifiés sous immunosuppresseurs.

En ce qui concerne le **mésusage** en ville, il concerne l'hydroxychloroquine (ou la chloroquine) le plus souvent associée à l'azithromycine. Il concerne des professionnels de santé pour eux même ou pour des patients. Des interactions, voire contre-indication, sont détectées avec des conséquences cardiaques potentiellement sévères. Cette utilisation en ville a été responsable de 12 cas d'effet indésirable déclarés aux CRPV. Pas de nouveau au cours de la période couverte par ce rapport.

Des déclarations concernant l'ivermectine, le montélukast, le zinc et les substituts nicotiniques ont été recueillies grâce au questionnaire MESANGE ainsi que des ordonnances falsifiées grâce au réseau des CEIP, toujours via le questionnaire MESANGE.

5. CONCLUSION

Au total, cette 5^{ème} analyse hebdomadaire des cas issus de la notification spontanée faite aux CRPV montre que :

- 65% des cas déclarés concerne des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection à COVID-19 avec une majorité de cas graves (77%) et plus particulièrement impliquant l'hydroxychloroquine.
- Les effets indésirables rapportés avec les médicaments utilisés dans l'indication de l'infection à COVID-19 à ce jour sont attendus pour la très grande majorité.
- Nouveaux cas concernent l'utilisation du tocilizumab, effets indésirables attendus, sans signal particulier à ce stade, mais à suivre.
- Les signaux de sécurité identifiés sont inchangés, à savoir :
 - o Les effets indésirables cardiaques (46% au total des cas déclarés avec les médicaments utilisés dans le traitement de l'infection à COVID-19) prédominant avec l'hydroxychloroquine (69% des cas déclarés avec ce médicament) mais également avec le lopinavir/ritonavir (15% des cas déclarés avec ce médicament) et 3 cas avec la chloroquine (100% des cas déclarés). Ces effets indésirables sont étroitement suivis et analysés par le CRPV de Nice.
 - o Identification de situations de mésusages en ville d'une part dans les cas d'effet indésirable déclarés aux CRPV mais également sans effet indésirable associé, situations remontées par les pharmaciens de ville (prescription d'hydroxychloroquine + azithromycine par des médecins pour eux-mêmes ou pour des patients, utilisation de montélukast, ivermectine, zinc et substituts nicotiniques émergente). A noter toutefois, l'absence de nouveaux cas d'effet indésirable dans ce contexte.

La surveillance des effets indésirables déclarés chez les patients dans le contexte de pandémie à SARS-Cov2 et des mésusages en ambulatoire se poursuit.