

**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
Rapport n°12 – 8 juillet 2020**

1. OBJECTIFS

Identification de signaux de sécurité à partir 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 d'inclusion :

Critères de requête 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 07/07/2020**
- Critère de gravité : cas graves et non graves

Critères de requête sur les médicaments :

- Aucun critère

Critères de requête sur les effets :

- Aucun critère

Autres critères de requête :

- soit le narratif contient le terme COVID
- soit le narratif contient le terme SARS
- soit un des effets indésirables a pour HLT Infections à Coronavirus
- soit un des médicaments a pour indication un terme dont :
 - le HLT est Infections à Coronavirus
 - ou le PT est Traitement du Covid-19
 - ou le PT est Immunisation contre le Covid-19
 - ou le PT est Prophylaxie du Covid-19
- soit un des antécédents est un terme dont :
 - le HLT est Infections à Coronavirus
 - ou le PT est Test Coronavirus
 - ou le PT est Test coronavirus positif
 - ou le PT est Test SARS-CoV-2
 - ou le PT est Test SARS-CoV-2 positif
 - ou le PT est Exposition au SARS-CoV-2
 - ou le PT est Exposition professionnelle au SARS-CoV-2

L'enquête a été officiellement ouverte le 27 mars 2020 mais collige les données enregistrées depuis le début de l'année 2020.

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 du 01/04/2020 au 27/05/2020 puis de rapports bimensuels. Les résultats sont présentés de façon cumulative. En rouge sont précisées les données supplémentaires comparativement au précédent rapport.

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 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 qui a été débutée 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 spontanément via un formulaire « papier » ou via un questionnaire électronique à remplir en ligne via le site <https://www.projet-mesange.fr/>.

Au vu du contexte actuel, 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. »

Suite à des propos diffamatoire sur un réseau social visant ce mode de signalement des situations de mésusage, des fausses déclarations ont été identifiées entre le 21 et 22 juin et ont été exclues. De plus, dorénavant, toute déclaration faite par ce questionnaire, identifiée comme « fausse » sera exclue.

3. RESULTATS

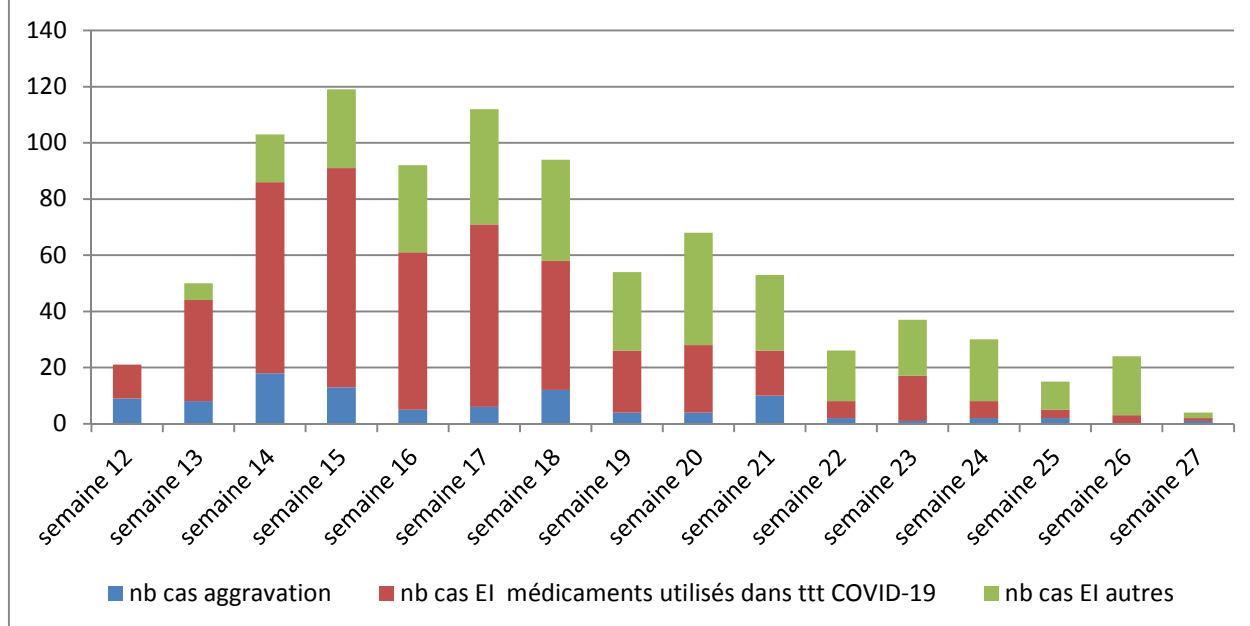
a. Données générales

Au total, au **07/07/2020**, **1406 cas** ont été extraits de la BNPV, **soit 137 cas de plus que lors du précédent rapport**, et **505 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=901**) est détaillée dans le tableau ci-dessous.

	Nb cas total	Dont nb cas graves (%)	Dont décès
Nombre de cas total*	901 (+53)	661 (73,4%)	48 (+5)
Cas d'effet indésirable sous médicament utilisé dans le traitement du COVID-19	458 (+8)	330 (72,1%)	10 (=)
Cas d'aggravation de COVID-19	97 (+2)	95 (97,9%)	17 (=)
Cas autres chez des patients COVID-19+ ou suspects de COVID-19	347 (+43)	237 (68,3%)	21 (+5)

* un cas est compté dans « aggravation » et dans « Et sous médicament utilisé dans le traitement du COVID-19 »

Répartition des cas en fonction de la date de notification initiale



Les 901 cas concernent 851 patients : 42 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 4 patients ont fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont réalisés pour les « cas totaux » sur 851 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » sur 449 patients, pour les cas « aggravation » sur 97 patients, pour les « Autres cas » sur 328 patients.

	Cas totaux (n=851 patients)	EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=449 patients)	Aggravation (n=97 patients)	Autres cas (n=328 patients)
Sexe (nb patients)				
Femmes	316	159	34	132
Hommes	535	290	63	196
sexe ratio H/F	1,7	1,8	1,9	1,5
âge moyen +/- écart type (ans)	62,5 +/- 16,6	62,3 +/- 14,7	54,9 +/- 17,7	64,7 +/- 17,9
âge médian (ans)	64	64	56	66
âge min-max (ans)	1-99	4-92	7-88	1-99

Origine des déclarations :

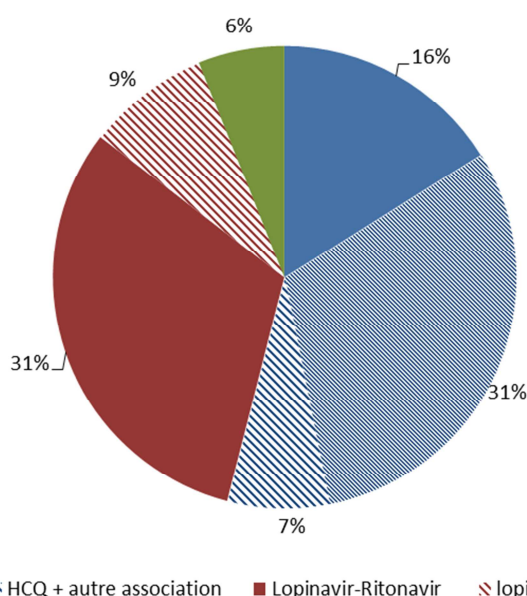
Le tableau ci-dessous détaille l'origine du déclarant (profession, lieu d'exercice), le mode de déclaration (téléphone, visite...) et le type de déclaration (notification spontanée, question...) des cas inclus dans l'enquête.

	EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=458 cas)	Aggravation (n=97 cas)	Autres cas (n=347 cas)	TOTAL (%)
Mode recueil				
Mel	235	55	162	452 (50,1)
Téléphone	58	9	83	150 (16,6)
Visite	53	16	47	116 (12,9)
Lettre	14	13	12	39 (4,3)
Portail	16	1	8	25 (2,8)
Site internet	13	2	8	23 (2,5)
Télécopie	4	0	11	15 (1,7)
Autre	65	1	16	82 (9,1)
Type déclaration				
Notification spontanée	237	31	159	427 (47,3)
Collecte	110	54	60	224 (24,8)
question	58	10	121	189 (21,0)
PMSI	52	2	4	58 (6,4)
Enquête locale	1	0	0	1 (0,1)
Non Renseigné	0	0	3	3 (0,3)
Notificateur				
Médecin spécialiste	247	72	236	555 (61,5)
Pharmacien	201	24	90	315 (34,9)
Médecin généraliste	9	0	8	17 (1,9)
Patient	0	1	5	6 (0,7)
Autre prof santé	1	0	4	5 (0,6)
Infirmière	0	0	4	4 (0,4)
Cadre exercice notif.				
Hôpital (=CHU)	362	85	250	697 (77,3)
Autre hospitalier	89	8	78	175 (19,4)
Libéral	2	1	6	9 (1,0)
Institutionnel	0	0	5	5 (0,6)
Clinique	1	0	3	4 (0,4)
Industrie	0	1	0	1 (0,1)
Autre	4	2	5	11 (1,2)

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

Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
Hydroxychloroquine	251	208	7
Dont assoc azithromycine	140	127	1
Dont assoc azithromycine + lopinavir/ritonavir	1	1	0
Dont assoc azithromycine + darunavir/ritonavir	1	1	1
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	1	1	0
Dont assoc spiramycine	19	15	0
Dont assoc lopi/ritonavir	6	5	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	2	1	0
Dont assoc tocilizumab	6	4	0
Lopinavir-ritonavir	186	109	3
Dont assoc hydroxychloroquine	6	5	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc azithromycine	14	9	0
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	2	1	0
Dont assoc spiramycine	14	8	0
Dont assoc érythromycine	1	1	0
Dont assoc roxithromycine	1	1	0
Dont assoc interféron	1	0	0
Chloroquine	3	2	0
Dont assoc clarithromycine	1	1	0
Tocilizumab	12	7	0
Dont assoc hydroxychloroquine	6	4	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc avec lopinavir/ritonavir + azithromycine	2	1	0
Remdesivir	8	7	0
Azithromycine seule	9	6	0
Darunavir/ritonavir	4	3	0
dont assoc hydroxychloroquine	3	2	0
Siralumab	1	0	0
Eculizumab	1	1	0
Dexaméthasone	1	0	0
Zinc	1	1	0

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



HCQ= hydroxychloroquine

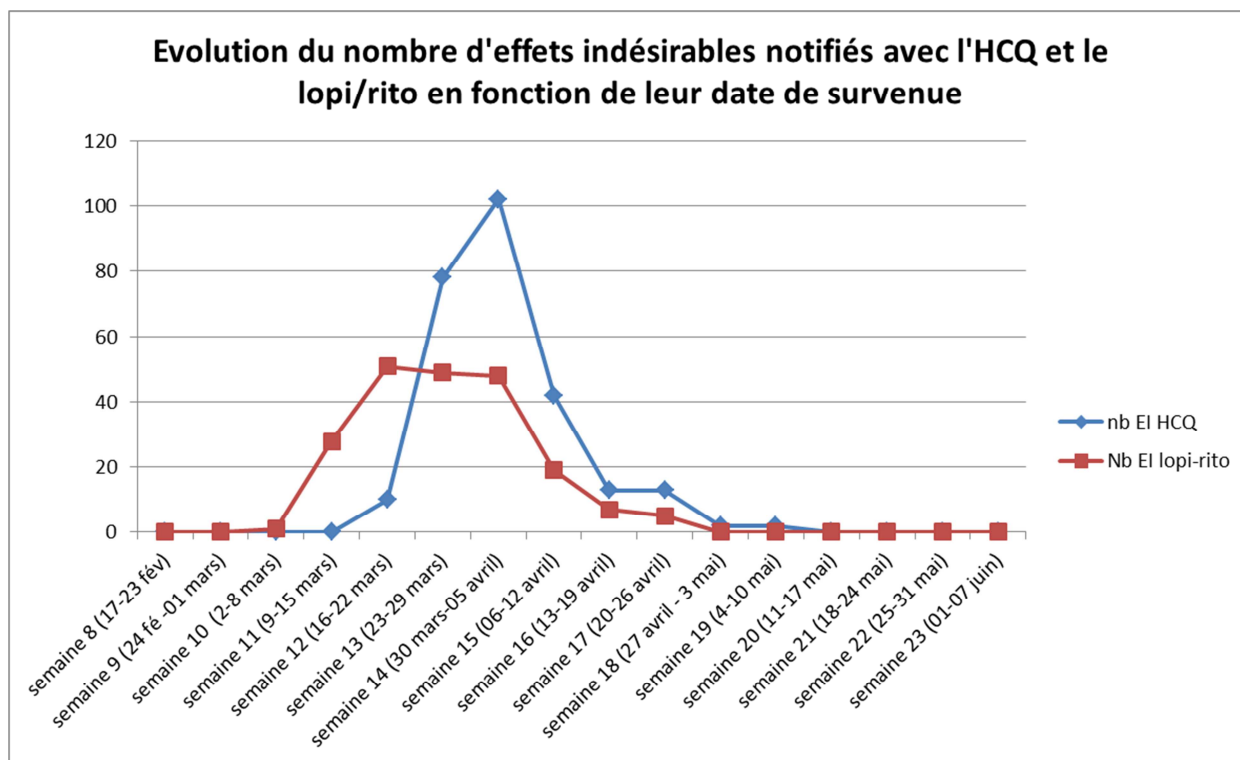
Autres = chloroquine, tocilizumab, remdésivir, azithromycine seule, siralumab, éculizumab, dexaméthasone zinc

Evolution du nombre de cas par rapport hebdomadaire concernant les effets indésirables imputés à des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 :

	Rapports hebdomadaires n°6-7 (05 & 12/05/20)	Rapports hebdomadaires n°8-9 (19 & 26/05/2020)	Rapport bimensuel n°10 (09/06/20)	Rapport bimensuel n°11 (23/06/20)	Rapport bimensuel n°12 (07/07/20)	TOTAL Rapports 1 à 12 (01/04 - 07/07/20)
Nb cas inclus total	91	50	31	21	8	450
Dont nb de décès	6	4	0	0	0	10
Dont nb de cas hydroxychloroquine	55	28	11	10**	1	251
Dont nb de cas lopinavir/ritonavir	36	17	12	11**	7	186
Dont nb de cas chloroquine	- 1*	0	0	1	0	3
Dont nb de cas remdésivir	1	0	4	0	0	8
Dont nb de cas tocilizumab	5	2	1	0	0	12

* un cas a été mis à jour après résultats des dosages sanguins : le patient n'avait pas pris de la chloroquine en automédication mais de l'hydroxychloroquine

** un cas est comptabilisé avec l'hydroxychloroquine et avec lopinavir/ritonavir.



HCQ= hydroxychloroquine - lopi/rito=lopinavir/ritonavir - EI=effet indésirable

Rq : 1 cas peut inclure plusieurs types d'effets indésirables, le nombre d'effets est donc supérieur au nombre de cas

Détail des effets indésirables rapportés avec les différents médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 :

➤ **Avec l'hydroxychloroquine n=251 (soit 1 cas de plus que lors du précédent rapport) :**

Rq : 1 cas peut inclure plusieurs types d'effets indésirables, le nombre d'effet est donc supérieur au nombre de cas

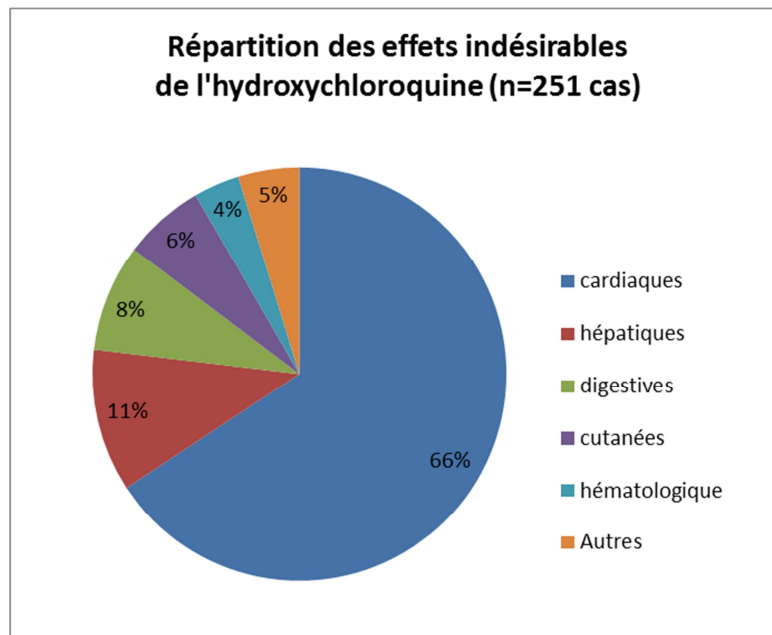
- 165 cas d'atteinte cardiaque (pas de nouveau cas) dont 94 en association avec azithromycine, 16 avec la spiramycine, 4 en association avec le lopinavir/ritonavir. Parmi ces cas, sont retrouvés **7 décès (pas de cas supplémentaire)** => cf rapport du CRPV de Nice
- 28 cas d'atteinte hépatique (pas de nouveau cas) de profil majoritairement cytolytique (60% des cas). Une association avec l'azithromycine est retrouvée dans 19 cas, spiramycine dans 2 cas et tocilizumab dans 2 cas
- 21 cas d'atteinte digestive (pas de nouveau cas) dont 14 cas en association avec l'azithromycine et 2 cas en association avec la spiramycine (diarrhée, nausées, vomissements)
- 16 cas d'atteinte cutanée (pas de nouveau cas) dont 3 en association avec azithromycine et 2 en association au tocilizumab. Dans 2 cas sont mentionnés des lésions vésiculeuses.
- 9 cas d'atteinte hématologique (pas de nouveau cas) dont 8 en association avec l'azithromycine (4 thrombopénie, 1 agranulocytose, 3 neutropénie, 1 anémie)
- 5 cas d'atteinte oculaire (dont 1 grave) de type vision trouble, troubles de l'accommodation, dyschromatopsie **(pas de nouveau cas)**
- 4 cas d'atteinte neurologique tous en association avec l'azithromycine **(pas de nouveau cas)**
- 4 cas de troubles glycémiques (pas de nouveau cas) avec 3 cas d'hypoglycémie et 1 cas de déséquilibre du diabète. Les 4 patients étaient par ailleurs diabétiques (3 de type 1 et 1 de type 2).
- 4 troubles de la kaliémie (pas de nouveau cas) : 3 cas d'hyperkaliémie (en association avec IEC ou sartan) et 1 cas d'hypokaliémie en association avec l'azithromycine
- 1 cas d'atteinte rénale (nouveau cas): dégradation de la fonction rénale avec anurie après 7 jours de traitement par hydroxychloroquine, mais concomitante d'une détresse respiratoire aiguë et d'un collapsus de reventilation. Evolution favorable en 3 jours après l'arrêt de l'hydroxychloroquine sans recours à la dialyse.

Autres effets indésirables :

- 1 cas d'atteinte psychiatrique (avec azithromycine) à type d'anxiété, cauchemar, impossibilité à « tenir en place » **(pas de nouveau cas)**
- 1 cas oppression thoracique (avec atteinte digestive) **(pas de nouveau cas)**
- 1 cas d'embolie pulmonaire (7 médicaments suspectés) **(pas de nouveau cas)**
- 1 cas de surdosage sans effet (étude DISCOVERY) **(pas de nouveau cas)**
- 1 choc septique en association avec le tocilizumab et la méthylprednisolone. Le patient avait par ailleurs reçu CLAIRYG® dans le cadre d'un essai clinique. **(pas de nouveau cas)**
- 1 cas d'achromotrichie après exposition au cours de la grossesse à PARLODEL® (bromocriptine), hydrocortisone, hydroxychloroquine et azithromycine. **(pas de nouveau cas)**

Dans un cas l'hydroxychloroquine était utilisée dans le cadre d'un essai clinique.

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



➤ **Avec lopinavir/ritonavir n=186 cas (soit 7 de plus que lors du précédent rapport)** dont 7 en association avec l'hydroxychloroquine.

- 88 cas d'atteinte hépatique (soit 5 de plus) dont 7 cas d'hyperbilirubinémie isolée. **Les 5 nouveaux cas ne modifient pas le profil des atteintes décrites dans les rapports précédents.** Les élévations des enzymes hépatiques ont un profil majoritairement cytolytique (70% des cas). Une augmentation de la bilirubinémie est retrouvée dans 29 cas. A noter 3 cas d'atteinte hépatique cytolytique avec augmentation de la bilirubine conjuguée et diminution du TP, d'évolution rapidement favorable à l'arrêt du lopinavir/ritonavir. Un cas d'hépatite cytolytique d'évolution fatale a été notifié pour lequel un bas débit hépatique d'origine cardiaque est suspecté. La cause du décès est un choc cardiogénique réfractaire avec sepsis pulmonaire sur pneumopathie d'inhalation et défaillance multiviscérale, donc non reliée directement à l'atteinte hépatique.
- 34 cas d'atteinte digestive (soit 1 de plus) (dont 27 cas de diarrhée et 1 cas de panniculite mésentérique).
- 26 cas d'atteinte cardiaque (soit 1 de plus) dont 5 en association avec l'hydroxychloroquine, 5 en association avec l'azithromycine et 1 avec l'érythromycine => cf rapport du CRPV de Nice
- 20 cas d'atteinte rénale dont 14 cas d'insuffisance rénale aiguë (soit 1 de plus) et 6 cas d'oligurie sans augmentation de la créatininémie. L'évolution était favorable à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas. Dans 4 cas une hémodialyse a été entreprise. Dans 3 de ces cas, au moins un antibiotique était co-suspect. Un cas de décès a été rapporté (cf détail dans le rapport précédent). Parmi les cas d'IRA, 7 sont survenus avec la forme buvable, 6 avec la forme comprimé et 1 cas est non renseigné. **Le nouveau cas**

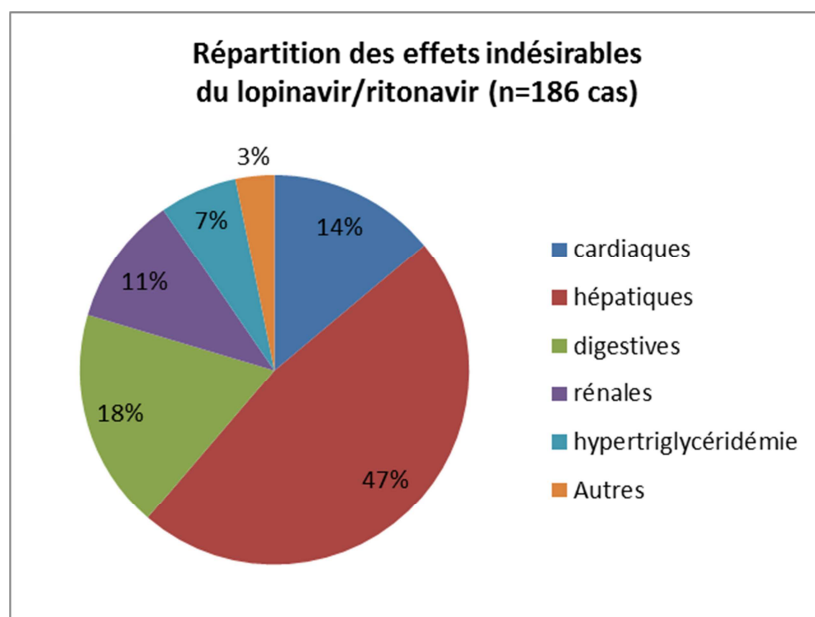
concerne un patient présentant une insuffisance rénale initiale ayant motivée l'introduction de lopinavir/ritonavir à demi-dose. L'insuffisance rénale s'est améliorée mais 3 jours après la mise sous lopinavir/ritonavir, il est constaté une dégradation de la fonction rénale avec anurie prise en charge par hémodialyse intermittente quotidienne puis hémofiltration continue. Dans le même temps, transfert en réanimation pour pose d'une ECMO veino-veineuse. Pas d'argument pour une défaillance cardiaque à l'échographie cardiaque et pas d'obstruction à l'échographie rénale. Autres médicaments suspectés = céfotaxime et spiramycine.

- 12 cas d'atteinte endocrinienne (hypertriglycémie) (**pas de nouveau cas**) dont 1 cas avec une valeur élevé à 17 g/L suivie 9 jours plus tard d'une pancréatite aiguë d'évolution fatale (cf rapport précédent). Dans ce cas complexe un syndrome de perfusion au propofol (PRIS) était également suspecté.
- 6 cas de surdosage en lopinavir sans effet indésirable (**pas de nouveau cas**)
- 4 cas d'atteinte pancréatique biologique (hyperlipasémie) et 1 cas de pancréatite aiguë d'évolution fatale (cf ci-dessus et rapport précédent) (**pas de nouveau cas**)
- 5 cas d'atteinte musculosquelettique = rhabdomyolyse (**pas de nouveau cas**) dont 3 en interaction avec une statine.
- 2 cas d'atteinte neurologique : 1 cas de dysesthésies en association avec l'interféron (étude DISCOVERY) dans un cas et 1 cas de céphalées dans un contexte d'interaction avec tacrolimus et évérolimus (**pas de nouveau cas**)
- 2 cas d'atteinte hématologique (neutropénie) dont 1 en association avec l'hydroxychloroquine (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas de sensation de malaise non grave (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas de goutte (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas d'ischémie périphérique (des 2 pouces). L'imputabilité médicamenteuse est douteuse (lien également possible avec la pose de cathéters artériels ?) (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas d'agitation, contexte de surdosage en lopinavir et ritonavir d'évolution favorable à l'arrêt du médicament. D'autres causes ont été évoquées chez ce patient : agitation liée à la maladie de Parkinson ou lien avec l'infection elle-même.
- 1 cas de trouble ionique à type d'hypernatrémie (**pas de nouveau cas**) dans un contexte d'atteinte hépatique concomitante.

A noter parmi ces cas, 8 mentionnant une interaction médicamenteuse (apixaban 1 cas, midazolam 1 cas (somnolence excessive), statine 3 cas, tacrolimus/évérolimus 3 cas) (**pas de nouveau cas**).

Dans 3 cas, l'association lopinavir/ritonavir était utilisée dans le cadre d'un essai clinique.

De façon globale la répartition des effets indésirables avec l'association lopinavir/ritonavir est la suivante :



- **Avec chloroquine n=3 (pas de nouveau cas) :**
 - 3 cas d'atteinte cardiaque (1 seul suspect, 1 association clarithromycine) => cf rapport du CRPV de Nice
- **Avec remdésivir n=8 (pas de nouveau cas)** dont 3 cas dans le cadre de l'ATU et 1 cas dans le cadre d'un essai clinique :
 - 1 cas d'aggravation d'une atteinte hépatique (transaminases) (contexte d'erreur médicamenteuse avec surdosage en remdésivir administré).
 - 2 cas d'hyperkaliémie inexpliquée (autres médicaments suspects = héparine, macrogol).
 - 1 cas de pancréatite aiguë chez un patient traité par remdésivir prescrit dans le cadre d'un essai clinique. La pancréatite a été également reliée à la prise de furosémide. A l'arrêt de ces 2 médicaments, la lipasémie s'est améliorée.
 - 1 cas de réaction au site d'administration non grave
 - 3 cas d'atteinte rénale ayant nécessité une dialyse. Apparition dans les 3 à 8 jours de l'introduction du remdésivir. Dans les 3 cas, le rôle du remdésivir est toutefois douteux :
 - un cas de nécrose tubulaire dans un contexte concomitant de choc septique,
 - un cas qui semble plus en faveur du terrain pathologique du patient (vascularite systémique compliquée d'un syndrome néphrotique impur) que du remdésivir lui-même,
 - dans le 3^e cas, l'évolution n'était toujours pas favorable 3 semaines après l'arrêt du remdésivir mais le patient avait présenté dans l'intervalle 2 dégradations septiques majeures.
- **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=12 (pas de nouveau cas) :**

Dans un cas, le tocilizumab était utilisés dans le cadre d'un essai clinique.

 - 5 cas d'atteinte hépatique (profil cytolytique) dont 2 en association avec l'hydroxychloroquine et 1 en association avec le lopinavir/ritonavir.
 - 3 cas d'atteinte cardiaque.
 - 2 cas d'atteinte cutanée en association avec l'hydroxychloroquine (plusieurs médicaments suspectés dans les 2 cas).
 - 1 choc septique en association avec l'hydroxychloroquine et la méthylprednisolone. Le patient avait par ailleurs reçu CLAIRYG® dans le cadre d'un essai clinique.
 - 1 atteinte rénale mais reliée à une possible interaction entre le traitement chronique du patient par tacrolimus et l'association lopinavir/ritonavir (surdosage en tacrolimus), le patient ayant également reçu de l'azithromycine et du tocilizumab.
- **Avec l'éculizumab n=1 (pas de nouveau cas)**
 - 1 cas d'atteinte hépatique cholestatique avec PAL à 2 fois la norme et hyperbilirubinémie. L'éculizumab était prescrit hors AMM en compassionnel. Le médicament est également suspecté dans une aggravation du COVID-19 (compté dans les cas d'aggravation).
- **Avec l'association darunavir + ritonavir n=4 (pas de nouveau cas)**
 - 2 cas d'atteinte cardiaque en association avec l'hydroxychloroquine (comptabilisés dans les cas hydroxychloroquine)
 - 1 cas d'atteinte digestive et oculaire en association avec l'hydroxychloroquine (comptabilisée dans les cas hydroxychloroquine)
 - 1 cas d'atteinte hépatique cytolytique. Vu le profil des enzymes hépatiques, ASAT 26xN et ALAT 3xN, un base débit hépatique pourrait être évoqué.
- **Avec azithromycine seule n=9 (pas de nouveau cas)**
 - 1 cas de colite à Clostridium (prescription ambulatoire).
 - 6 cas d'atteinte cardiaque (allongement de l'intervalle QT) (prescriptions hospitalières).

- 1 cas de manifestations au niveau du visage pouvant faire évoquer des bouffées vasomotrices (prescription ambulatoire).
 - 1 cas de rhabdomyolyse consécutif d'une interaction avec une statine (prescription ambulatoire).
- **Avec du zinc n= 1 (pas de nouveau cas)**
- 1 cas d'urticaire et malaise suite à la prise d'EFFIZINC® (zinc gluconate) et TUSSIDANE® (dextrométorphan) prescrit en ambulatoire avec de l'azithromycine et LOVENOX® (énoxaparine), qui n'avaient pas encore été débutés au moment de l'effet indésirable (cas remonté grâce au questionnaire MESANGE).
- **Avec la dexaméthasone n= 1 (pas de nouveau cas)**
- 1 cas non grave d'épisodes d'hyperglycémie chez un patient non diabétique par ailleurs.
- c. Cas de suspicion d'aggravation de l'infection à COVID-19 par des médicaments, n=97 (soit 2 cas de plus)

MEDICAMENTS	NB CAS	DONT CAS GRAVES	DONT DECES
AINS	37 (=)	36	4
Corticoïde	16 (=)	16	4
AINS + corticoïde	5 (=)	5	3
corticoïde + autre immunosuppresseur	11 (+1)	11	2
AINS + immunosuppresseur	4 (=)	4	0
Immunosuppresseur	16 (+1)	16	1
sitagliptine	6 (=)	6	2
lopinavir-ritonavir / hydroxychloroquine	1 (=)	1	1

Le détail des molécules des différents immunosuppresseurs autres que les corticoïdes sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Classe pharmacologique	Molécule	Nb de cas
alkylant	cisplatine	1
	cyclophosphamide	4
anti-CD20	ocrélizumab	3
	rituximab	2
anti-CD38	daratumumab	2
anti-IL12, anti-IL 23	ustékinumab	1
anti-IL17	brodalumab	2
	sécukinumab	2
anti-IL5	benralizumab	1
anti-métabolite	fludarabine	2
	fluorouracile	1
	mercaptopurine	1
	méthotrexate	7
anti-PDE4	aprémilast	1
anti-TNF	adalimumab	1
	étanercept	1
	golimumab	1
inhibiteur calcineurine	tacrolimus	3

inhibiteur du complément	éculizumab	1
inhibiteur mTOR	évérolimus	1
inhibiteur synthèse de purines	mycophénolate	4
taxane	docétaxel	1
autre immunosuppresseur	lénalidomide	3

d. Autres cas d'effets indésirables chez des patients pris en charge pour COVID-19 avéré ou suspecté, n=347 (soit 43 cas de plus que lors du précédent rapport)

Parmi ces 347 cas, 68,3% sont graves et 21 décès sont identifiés, **soit 5 de plus** :

- 2 cas d'hémorragie sous anticoagulants (1 cas sous héparine non fractionnée et 1 cas sous fluindione dans un contexte de possible interaction médicamenteuse avec azithromycine et ceftriaxone)
- 1 cas de thromboses multiples malgré le traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire
- 1 cas de choc cardiogénique sous lévofloxacine, érythromycine et ceftazidime/avibactam,
- 1 cas de possible toxicité immuno médiée avec atteinte multiorgane, au décours d'un traitement par carboplatine, pémétréxed et pembrolizumab pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique. Dans le contexte de pandémie, malgré l'absence de preuve biologique, il n'a pas été formellement éliminé une éventuelle complication à SARS-CoV-2 intercurrente.

Un total de 109 cas concerne les anticoagulants en général, dont 93 avec un anticoagulant injectable. Sont principalement retrouvés des cas d'hémorragie (40%), de thrombopénie (38%) et d'atteinte cutanée (14%). Ces cas sont majoritairement graves (81%) avec 12 décès (9 des suites d'hémorragie, 2 des suites d'un AVC ischémique et 1 cas de détresse respiratoire pour lequel la thrombopénie induite par l'héparine a été identifiée comme ayant pu contribuer au décès).

Les cas de thrombopénies ont fait l'objet d'une analyse particulière. Il est retrouvé 41 cas de thrombopénie dont 39 cas notifiés de thrombopénie induite par l'héparine immunologique (TIH de type 2) avec recherche d'anticorps anti-PF4 positive (**soit 4 cas de plus**). Ces 39 cas concernent 30 hommes et 9 femmes, d'âge moyen 61 ans.

La thrombopénie était apparue alors que les patients étaient sous héparine non fractionnée (HNF) dans 33 cas et sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dans 6 cas. Dans 11 cas, avant l'HNF, les patients avaient reçus une HBPM.

Les délais d'apparition de la thrombopénie sous l'anticoagulant en cours au moment de la TIH, étaient compris entre 1 et 26 jours. Dans les 2 cas avec un délai de 1 jour, la TIH était survenue sous héparine sodique, mais le patient avait préalablement reçu de l'héparine calcique.

Les valeurs les plus basses rapportées étaient comprises entre 18 000 plaquettes/mm³ et 122 000/mm³.

La posologie était curative dans 26 des 39 cas (67%), dont 12 cas pour thrombose, elle était prophylactique dans 5 cas (13%) et non renseignée dans 8 cas (20%).

Dans 13 cas, une complication thrombotique associée était décrite.

Dans un cas, l'effet est codé comme ayant pu contribuer au décès.

Lorsqu'il n'était pas indiqué dans le narratif, le score 4T a été calculé [1,2]. Il est compris entre 6 et 8 pour 17 cas (44%) indiquant une probabilité forte de TIH, entre 4 et 5 pour 20 cas (51%) indiquant une probabilité moyenne et le score était de 3 pour 2 cas (0,5%) indiquant une probabilité faible de TIH.

En ce qui concerne les résultats des examens biologiques, dans 15 cas (38,5%), un test d'agrégation plaquettaire positif était mentionné, dans 2 cas il était précisé comme réalisé mais non spécifique. Dans 12 cas (31%) le test d'agrégation était revenu négatif. Sa réalisation n'est pas renseignée dans 10 cas, mais dans 4 de ces 10 cas, un test à la sérotonine radiomarquée avait été réalisé (positif pour 3 cas et négatif pour un cas).

Dans les 2 autres cas de thrombopénie, nous retrouvons 1 cas avec des tests biologiques négatifs et pour lequel l'HBPM était reprise et 1 cas ayant une chronologie peu évocatrice d'une TIH de type 2.

A noter également 5 cas de fluctuations inexplicables de l'activité anti-Xa sous héparine sodique avec des complications hémorragiques, émanant d'un même CRPV.

Parmi les autres cas, les anti-infectieux sont les plus souvent retrouvés imputés dans la survenue d'effets indésirables attendus, surtout cutanés et hématologiques.

Pas d'élément pertinent à souligner à ce jour concernant les autres effets indésirables et médicaments notifiés.

e. 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 hydroxychloroquine + 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.**

Il n'a pas été retrouvé de nouvelle déclaration par le biais du questionnaire de l'étude MESANGE. A ce jour, un **total de 39 déclarations** en lien avec le contexte de pandémie à COVID-19 issues de 8 régions ont été colligées :

- 5 Auvergne-Rhône Alpes
- 7 de Grand Est
- 10 de Bourgogne Franche Comté
- 4 des Pays de Loire
- 3 de Nouvelle Aquitaine
- 5 d'Ile de France
- 3 d'Occitanie
- 2 des Hauts-de-France

Cinq 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
- 1 prescription falsifiée de NIVAQUINE® (chloroquine)
- 6 cas signalant la prescription d'azithromycine pour infection COVID-19 + 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 STROMEKTOL® (ivermectine)
- 2 ordonnances avec SINGULAIR® (montelukast) 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®)
- 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
- 1 prescription de TAMIFLU® + RULID®.

Dans tous les cas, le mésusage a pour origine la prescription : 21 fois par un médecin généraliste, 8 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.

Par ailleurs, un CRPV a été informé par le Centre Antipoison et Toxicovigilance de sa région de 2 cas dont 1 question concernant l'argent colloïdal en prévention du COVID-19 :

- patient ayant pris des granions d'argent en prévention du COVID-19 et s'inquiétant des effets indésirables lus sur internet. Asymptomatique au moment de l'appel.
- patient ayant pris Biofloral argent colloïdal 20 ppm (produit cosmétique) en prévention du COVID-19. Plusieurs inhalations au cours de la journée réalisées avec apparition en fin de journée de céphalées et nausées.

Ces cas ne sont pas enregistrés en BNPV car ne sont pas des cas de pharmacovigilance.

4. DISCUSSION

Parmi les cas d'effets indésirables notifiés chez des patients atteints (ou suspectés de l'être) par le COVID-19 sont toujours retrouvés principalement des cas concernant les médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=458/901, soit 51%) avec une majorité de cas grave (n=661/901, soit 73,4%). Toutefois, la proportion baisse au fil des semaines avec une augmentation des « autres » cas d'effets indésirables médicamenteux chez les patients COVID-19 positifs.

Parmi les 458 cas concernant des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19, figurent d'avantage de cas imputés à l'hydroxychloroquine (251 cas, soit 54,8%) puis à l'association lopinavir/ritonavir (186 cas, soit 40,6%).

Le nombre de cas notifié a tendance à diminuer depuis le début du mois de mai, notamment les cas d'effets indésirables imputés à des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19. Cette diminution est à mettre en parallèle de la baisse des hospitalisations pour COVID-19.

Il n'est pas retrouvé de nouveaux cas notifiés avec le tocilizumab ni avec le remdésivir.

Les nouveaux cas notifiés avec l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir ne changent pas le profil de sécurité déjà discuté dans les rapports précédents.

Les TIH sont toujours étroitement surveillées sans nouvel élément à ce jour.

Pour rappel, les données analysées dans ce rapport sont issues des notifications effectuées par les professionnels de santé et les patients auprès des CRPV. Elles ne sont pas exhaustives par définition (sous notification importante) mais sont le fondement de la pharmacovigilance et permettent la détection de signaux de sécurité.

5. CONCLUSION

Cette 12^{ème} analyse cumulative des cas issus de la notification spontanée faite aux CRPV montre que 51% des cas déclarés concerne des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19, impliquant plus particulièrement l'hydroxychloroquine (54,8%). Les effets indésirables rapportés avec les médicaments utilisés dans cette indication à ce jour sont attendus pour la très grande majorité.

Le nombre de cas notifiés diminue toujours de façon notable depuis plus d'1 mois, plus particulièrement ceux en lien avec les médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19, parallèlement à la diminution des hospitalisations pour COVID-19.

Les effets indésirables cardiaques constituent toujours un signal de sécurité. Ces effets indésirables sont étroitement suivis et analysés par le CRPV de Nice.

Les effets indésirables hépatiques et rénaux avec l'association lopinavir/ritonavir sont toujours étroitement surveillés tout comme les élévations brutales des transaminases après administration du tocilizumab.

Les cas de thrombopénies induites par l'héparine continuent d'être suivis.

Il n'est pas retrouvé de nouveau signal.

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

Références bibliographiques :

1. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):759-65.
2. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e495S-530S.