

# 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 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 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 05/05/2020**
- 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 effets indésirables a pour PT Infection à coronavirus
- soit un des médicaments a pour indication un terme dont le PT est Infection à virus corona ou Infection à coronavirus
- soit un des antécédents est un terme dont le PT est Infection à virus corona ou Infection à coronavirus

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 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 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 :

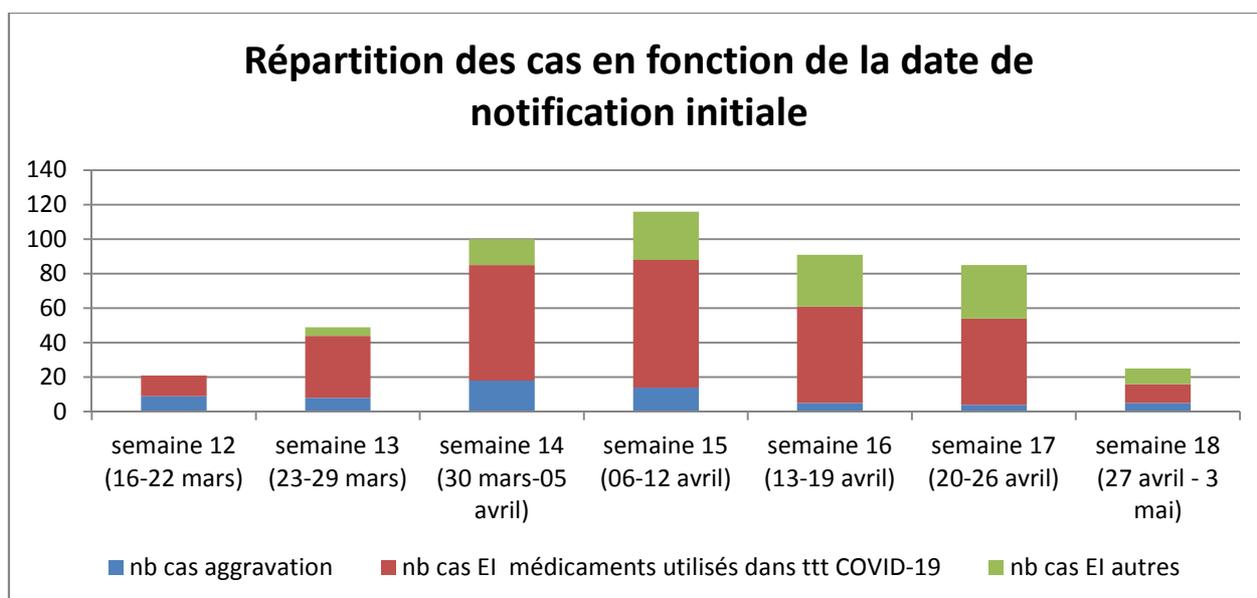
« Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié. »

### 3. RESULTATS

#### a. Données générales

Au total, au 05/05/2020, **610 cas** ont été extraits de la BNPV, **soit 115 de plus que dans le précédent rapport hebdomadaire**, et **123 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=487**) est détaillée dans le tableau ci-dessous.

	Nb cas total	Dont nb cas graves (%)	Dont décès
Nombre de cas inclus	487 (+92)	376 (77%)	24 (+6)
Nombre de cas d'effet indésirable sous médicament utilisé le traitement du COVID-19	306 (+49)	228 (74.5%)	7 (+2)
Nombre de cas d'aggravation de l'infection COVID-19	63 (+6)	61 (97%)	9 (+2)
Nombre de cas autres chez des patients COVID-19+ ou suspect de COVID-19	118 (+37)	88 (75%)	8 (+2)



Les 487 cas concernent 475 patients : 12 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun. Parmi les 12 patients, 5 se retrouvent dans « EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » pour les 2 cas les concernant, 1 patient dans « Autres cas » pour les 2 cas les concernant, 4 patients se trouvent les catégories « EI des

médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » et « Autres cas » et 2 patients dans les catégories « EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » et « aggravation ».

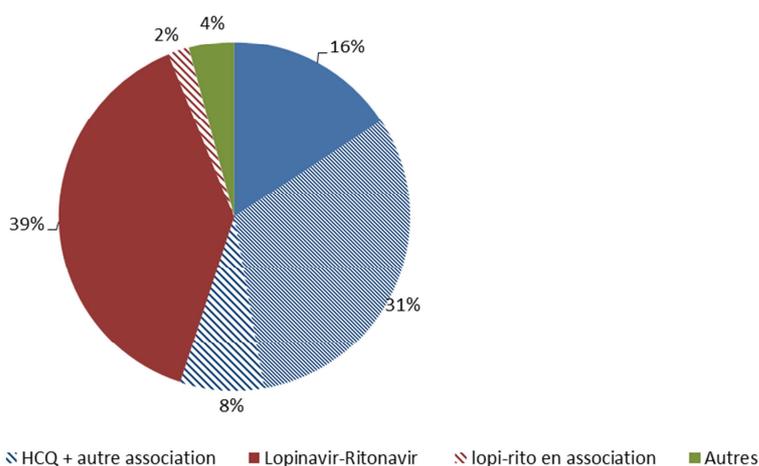
Ainsi les calculs concernant le sexe et l'âge sont réalisés pour les « cas totaux » sur 475 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » sur 301 patients, pour les cas « aggravation » sur 63 patients, pour les « Autres cas » sur 117 patients.

	cas totaux (n=475 patients)	EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=301 patients)	Aggravation (n=63 patients)	Autres cas (n=117 patients)
sexe ratio H/F	2,0	2,2	1,5	1,7
âge moyen +/- écart type (ans)	62,4 +/- 15,9	62,3 +/- 14,3	56,4 +/- 18,2	65,8 +/- 17,6
âge médian (ans)	64	64	57	66
âge min-max (ans)	4-97	4-92	7-88	16-97

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

Médicament	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
<b>Hydroxychloroquine</b>	171	147	5
Dont assoc azithromycine	95	89	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	14	11	0
Dont assoc lopi/ritonavir	4	4	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	1	1	0
Dont assoc tocilizumab	5	4	0
<b>Lopinavir-ritonavir</b>	127	77	2
Dont assoc azithromycine	1	1	0
Dont assoc hydroxychloroquine	5	5	0
<b>Chloroquine</b>	3	3	0
Dont assoc azithromycine	1	1	0
<b>Tocilizumab</b>	8	5	0
Dont assoc avec hydroxychloroquine	6	5	0
<b>Remdesivir</b>	3	3	0
<b>Azithromycine seule</b>	3	2	0
<b>Siralumab (essai clinique)</b>	1	0	0
<b>Zinc</b>	1	0	0

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



HCQ= hydroxychloroquine

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

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)	Rapport 6 (05/05/20)	Total
<b>Nb cas inclus total</b>	40	61	48	66	42	49	<b>306</b>
<b>Dont nb de décès</b>	3	1	0	0	1	2	<b>7</b>
<b>Dont nb de cas hydroxychloroquine</b>	15	31	35	34	31	25	<b>171</b>
<b>Dont nb de cas lopinavir-ritonavir</b>	23	29	10	31	10	24	<b>127</b>
<b>Dont nb de cas chloroquine</b>	2	0	1	0	0	0	<b>3</b>
<b>Dont nb de cas remdesivir</b>	0	1	2	0	0	0	<b>3</b>
<b>Dont nb de cas tocilizumab</b>	0	1	0	0	3	4	<b>8</b>

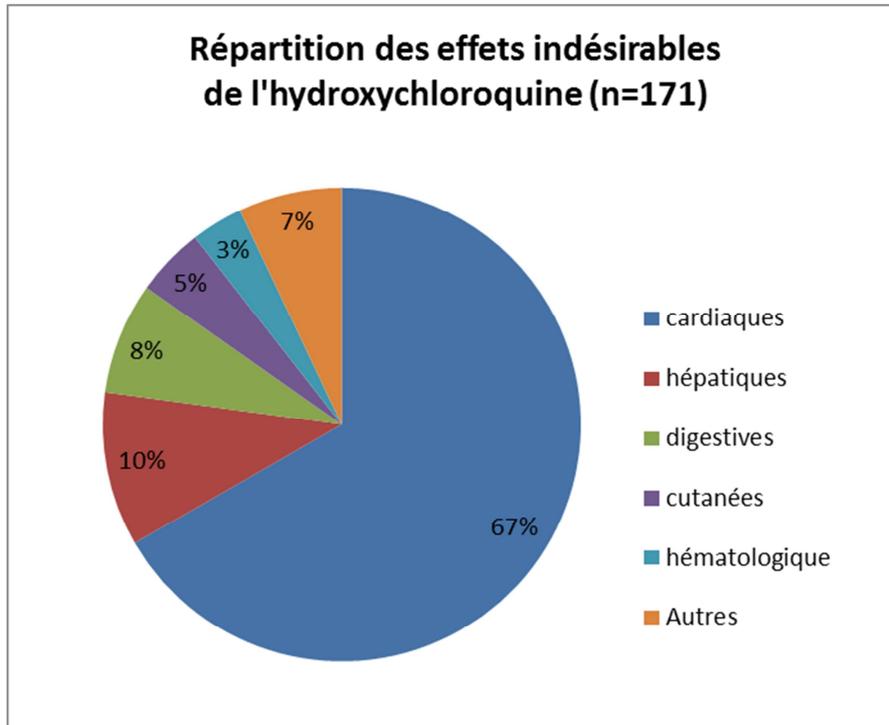
### **Avec hydroxychloroquine n=171 (soit 25 cas de plus que lors du précédent rapport) :**

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

- 114 cas d'atteinte cardiaque (**soit 14 de plus**) dont 66 (**soit 7 de plus**) en association avec azithromycine, 12 avec la spiramycine (**soit 2 de plus**), 4 en association avec le lopinavir/ritonavir (**soit 3 de plus**). Parmi ces cas, sont retrouvés **5 décès (pas de nouveau cas)** => cf rapport du CRPV de Nice
- 18 cas d'atteinte hépatique (**soit 6 de plus**) de profil majoritairement cytolytique (55% des cas). Une association avec l'azithromycine est retrouvée dans 11 cas, spiramycine dans 1 cas et tocilizumab dans 2 cas
- 13 cas d'atteinte digestive (**soit 1 de plus**) dont 8 cas en association avec l'azithromycine et 2 cas en association avec la spiramycine (diarrhée, nausées, vomissements)
- 8 cas d'atteinte cutanée (**soit 1 de plus**) dont 1 en association avec azithromycine et 1 en association au tocilizumab. Dans 2 cas sont mentionnés des lésions vésiculeuses.
- 4 cas d'atteinte oculaire (dont 1 grave) de type vision trouble / troubles de l'accommodation (**pas de nouveau cas**)
- 6 cas d'atteinte hématologique (**soit 2 de plus**) dont 5 en association avec l'azithromycine (1 agranulocytose, 3 neutropénie, 1 anémie 1 thrombopénie)
- 4 cas d'atteinte neurologique tous en association avec l'azithromycine (**pas de nouveau cas**)
- 2 troubles ioniques à type d'hyperkaliémie (en association avec IEC ou sartan) (**pas de nouveau cas**)
- 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 et 1 cas d'hypoglycémie (**nouveau**)
- 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. (**nouveau**)

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



**Avec lopinavir/ritonavir n=127 cas (soit 24 de plus que lors du précédent rapport)**, dont 4 en association avec l'hydroxychloroquine et 1 en association avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine.

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

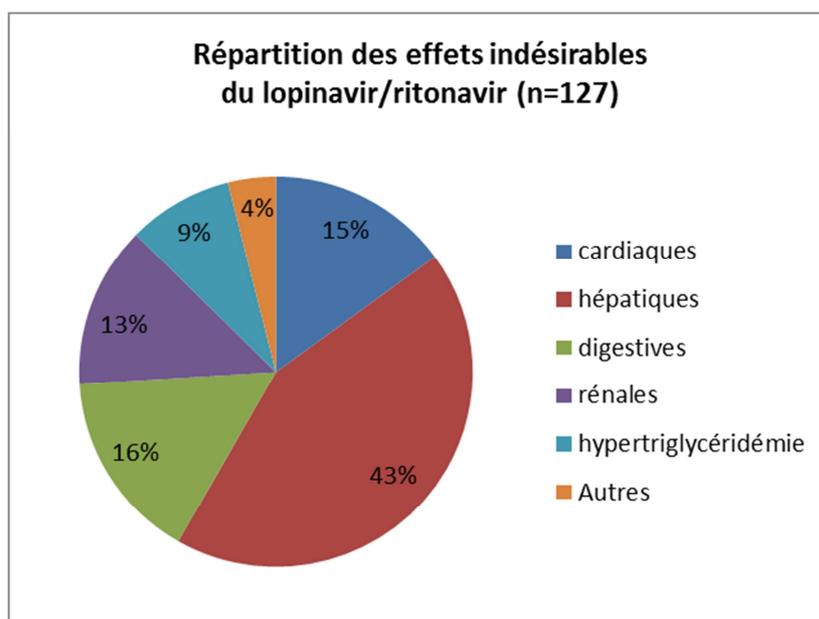
38 cas avec mention d'un surdosage plasmatique en lopinavir +/- en ritonavir

- 55 cas d'atteinte hépatique (**soit 10 de plus**) dont 4 cas d'hyperbilirubinémie isolée. Les élévations des enzymes hépatiques ont un profil majoritairement cytolytique (6 cas ayant une mention d'hyperbilirubinémie associée). Parmi les nouveaux cas, figurent 2 cas d'atteinte hépatique cytolytique avec augmentation de la bilirubine conjuguée (à 11 mg/L dans un cas et à 173 mg/L dans l'autre) et diminution du TP, d'évolution favorable à l'arrêt du lopinavir/ritonavir. De la céfotaxime était co-suspectée dans les 2 cas.
- 17 cas d'atteinte rénale dont 11 d'insuffisance rénale aiguë (**soit 4 de plus et 1 décès**) et 6 cas d'oligurie sans augmentation de la créatininémie. L'évolution était favorable à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas. Parmi les nouveaux cas, nous notons 3 cas ayant nécessité un recours à une hémodialyse. Dans 2 de ces cas, au moins un antibiotique était co-suspect. Un cas de décès a été rapporté d'insuffisance rénale le lendemain de l'instauration d'un traitement par KALETRA® (lopinavir-ritonavir), CEFOTAXIME MYLAN et ROVAMYCINE® (spiramycine), dans le cadre d'une prise en charge réanimatoire d'infection à SARS-CoV2. Arrêt des médicaments. Pas d'amélioration de la fonction rénale, ni du tableau clinique global. Décès du patient des suites de l'insuffisance respiratoire et de l'insuffisance rénale. Parmi les cas d'IRA, 7 sont avec la forme buvable, 3 avec la forme comprimé et 1 cas non renseigné.
- 19 cas d'atteinte cardiaque (**soit 3 de plus**) dont 4 en association avec l'hydroxychloroquine (**soit 3 de plus**), 2 en association avec l'azithromycine et 1 avec l'érythromycine => cf rapport du CRPV de Nice
- 20 cas d'atteinte digestive (**soit 4 de plus**) (dont 17 cas de diarrhée et 1 cas de panniculite mésentérique)

- 11 cas d'atteinte endocrinienne (hypertriglycéridémie) (**soit 1 de plus et 1 cas de décès**) dont 1 cas avec une valeur élevée à 17 g/L suivie 9 jours plus tard d'une pancréatite aiguë d'évolution défavorable avec décès du patient dans un état de choc mixte (hémorragique et septique). Dans ce cas complexe un syndrome de perfusion au propofol (PRIS) était également suspecté.
- 7 cas de surdosage en lopinavir sans effet indésirable (**soit 2 cas de plus**)
- 3 cas d'atteinte pancréatique biologique (hyperlipasémie) **et 1 cas de pancréatite aiguë d'évolution fatale (cf ci-dessus)**
- 3 cas d'atteinte musculosquelettique = rhabdomyolyse dont 2 en interaction avec une statine (**pas de nouveau cas**)
- 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**)
- 1 cas de sensation de malaise non grave (**pas de nouveau cas**)
- 2 cas d'atteinte hématologique (neutropénie) dont 1 en association avec l'hydroxychloroquine (**pas de nouveau cas**)
- 1 cas de goutte (**pas de nouveau cas**)

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

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, 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=8 (soit 4 cas de plus) :**

- 4 cas d'atteinte hépatique (profil cytolytique) dont 2 en association avec l'hydroxychloroquine.
- 2 cas d'atteinte cardiaque dont 1 cas déjà colligé dans les rapports précédent d'allongement du QT sous hydroxychloroquine + azithromycine comptabilisé ici car le patient avait également reçu du tocilizumab (non suspecté dans l'effet indésirable). Le second cas concerne un patient sous hydroxychloroquine + tocilizumab (extrasystoles ventriculaires)
- 1 atteinte cutanée en association avec l'hydroxychloroquine (patient ayant également présenté une atteinte hépatique).
- 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. (cf détail dans le paragraphe de l'hydroxychloroquine).

**Avec azithromycine seule n=3 (soit 2 cas de plus) :**

- 1 cas de colite à Clostridium (prescription ambulatoire)
- 1 atteinte cardiaque (allongement de l'intervalle QT) (prescription hospitalière)
- 1 cas de manifestations au niveau du visage pouvant faire évoquer des bouffées vasomotrices (prescription ambulatoire)

**Avec du zinc n= 1 (nouveau) :**

- 1 cas d'urticaire et malaise suite à la prise d'EFFIZINC® (zinc gluconate) et TUSSIDANE® (dextrométorphane) 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).

c. Cas d'aggravation de l'infection à COVID-19 : n=63 (soit 6 de plus que lors du précédent rapport)

Médicaments	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
AINS	27 (+5)	26	3
Corticoïde	15	15	3
AINS + corticoïde	4 (+1)	4	2
corticoïde + immunosuppresseur/anti TNF	7	7	0
AINS + immunosuppresseur	1	1	0
Immunosuppresseurs	4	3	0
sitagliptine	5	5	1

d. Autres cas d'effets indésirables chez des patients pris en charge pour COVID-19 avéré ou suspecté.n=118 (soit 37 de plus que lors du précédent rapport)

Parmi ces 118 cas, 8 décès sont identifiés, **soit 2 de plus que lors du précédent rapport**, qui concernent :

- 1 cas de détresse respiratoire sur suspicion de réaction d'hypersensibilité sous FASENRA® (benralizumab) avec diagnostic concomitant de COVID-19.
- 1 cas de décès sur dégradation respiratoire chez un patient greffé rénal sous tacrolimus depuis plusieurs années. Traitement par ceftriaxone et spiramycine depuis quelques jours. Mise en évidence d'un surdosage en tacrolimus associé à une insuffisance rénale aiguë et à une anémie + thrombopénie. Arrêt du tacrolimus. Fonction rénale en amélioration mais suspicion de micro-angiopathie thrombotique, dans un contexte d'infection COVID-19 avec surinfection bactérienne. Décès par dégradation de la fonction respiratoire. Une interaction entre le tacrolimus et les antibiotiques n'est pas exclue.

Ces cas s'ajoutent aux 6 cas de décès précédemment décrit : 3 cas d'hémorragie sous héparine, 1 cas de détresse respiratoire sur un surdosage en pholcodine, 1 cas de détresse respiratoire sur réaction immédiate sous VIALEBEX® (albumine) et 1 cas de pneumopathie interstitielle avec fibrose suspectée sous amidarone.

Parmi les médicaments imputés dans les 118 cas figurent toujours une majorité de cas impliquant au moins un antibiotique avec des effets indésirables attendus d'ordre cutané / allergique, hématologique, neurologique principalement.

Un total de 31 cas (**soit 10 de plus**) concerne les anticoagulants et a fait l'objet d'une analyse particulière. Il en ressort :

- **4 cas supplémentaires de thrombopénie induite par l'héparine immunologique (TIH de type 2) confirmée par des tests biologiques** (anticorps anti-PF4), dont 1 cas inhabituel de TVP à J5 puis thrombopénie dans un second temps 7 jours plus tard conduisant au diagnostic de TIH. Le total est à ce jour de 12 cas de thrombopénie dont 9 cas de TIH confirmée par des tests biologiques (5 sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et 4 sous héparine non fractionnée) dans des délais compris entre 6 et 9 jours, 1 avec des tests biologiques négatifs, 1 pour laquelle l'HBPM était poursuivie et 1 ayant une chronologie peu évocatrice d'une TIH de type 2.
- 6 cas supplémentaire d'hémorragie (tous sous HBPM et notifiées par le même CRPV) soit 14 cas au total d'hémorragie (1 sous Anticoagulant Oral Direct, 2 sous Anti-Vitamine K, 7 sous HBPM et 4 sous HNF dont 3 d'évolution fatale).

Nous ne notons pas de nouveau cas avec le voriconazole, la clozapine ni de cas pertinent avec le paracétamol.

#### 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 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, **il n'a pas été identifié de déclaration supplémentaire cette semaine**, donc **toujours un total de 37** en lien avec le contexte de pandémie à COVID-19 issues de 8 régions :

- 5 Auvergne-Rhône Alpes
- 7 de Grand Est
- 10 de Bourgogne Franche Comté
- 4 des Pays de Loire
- 3 de Nouvelle Aquitaine
- 3 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)
- 5 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

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 atteints (ou suspectés de l'être) par le COVID-19 sont retrouvés principalement des cas concernant les médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=306/487 soit 63%) avec une majorité de cas grave (77%).

Parmi ces 306 cas figurent d'avantage de cas imputés à l'hydroxychloroquine (171 cas, soit 56%) puis l'association lopinavir/ritonavir (127, soit 41.5%), 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).

Quatre cas supplémentaires sont retrouvés avec le tocilizumab, dont 1 cas où il n'était pas suspecté dans la survenue de l'effet indésirable mais administré de façon concomitante à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine. Les 3 autres cas ont été rapportés en association avec l'hydroxychloroquine. Pas de signal particulier à ce jour.

Un cas d'effet indésirable concernant un médicament prescrit dans l'indication de COVID-19, jusqu'alors non identifié dans ce suivi, est retrouvé et concerne le zinc (urticaire) associé à du dextrométorphane (l'azithromycine et LOVENOX prescrit concomitamment n'avaient pas encore été pris).

Pas de cas avec d'autres médicaments prescrits pour le traitement du COVID-19.

Pas de cas supplémentaire concernant l'utilisation de médicaments dans le cadre d'essais cliniques dans ce rapport.

Vingt-quatre cas de décès sont répertoriés depuis le début de l'enquête, soit 6 de plus que dans le précédent rapport, et notamment 2 sous lopinavir/ritonavir. L'un d'eux présente une imputabilité plus douteuse compte tenu d'une suspicion de syndrome de perfusion au propofol, mais le rôle du lopinavir/ritonavir reste possible dans l'hypertriglycéridémie qui a pu être responsable de la pancréatite aiguë d'évolution fatale. Dans le second cas, 2

antibiotiques sont également suspectés, mais le rôle du lopinavir/ritonavir est compatible. Le décès est multifactoriel (notamment respiratoire) mais l'insuffisance rénale a pu y contribuer.

En ce qui concerne les cas de l'association lopinavir/ ritonavir, nous retrouvons cette semaine parmi les 24 nouveaux cas (surtout des atteintes hépatiques, rénales, digestives), 2 cas d'atteinte hépatique avec des signes de sévérité (hyperbilirubinémie et baisse du TP mais sans dosage du facteur V) et 3 cas d'insuffisance rénale avec des critères de sévérité également (recours à une hémodialyse, 1 décès).

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 la sévérité des nouveaux cas et le nombre des cas d'atteinte cardiaque constituent un signal.

En ce qui concerne les observations avec l'hydroxychloroquine, les nouveaux cas sont surtout cardiaques et hépatiques. La majorité (67%) est toujours représentée par les atteintes cardiaques dont 5 décès (analyse par le CRPV de Nice). Le nombre de cas notifié est augmenté par rapport aux cas enregistrés par les CRPV dans la BNPV au cours de la période 1985-2019. Les effets indésirables rapportés sont toujours globalement attendus.

En ce qui concerne le mésusage en ville, pas de nouvelle donnée cette semaine.

Pour rappel, les données analysées dans ce rapport sont issues des notifications spontanées 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**

Au total, cette 6<sup>ème</sup> analyse hebdomadaire des cas issus de la notification spontanée faite aux CRPV montre que :

- 63% des cas déclarés concerne des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 avec une majorité de cas graves (74.5%) et plus particulièrement impliquant l'hydroxychloroquine.
- Les effets indésirables rapportés avec les médicaments utilisés dans cette indication à ce jour sont attendus pour la très grande majorité.
- Des nouveaux cas concernant le tocilizumab sont notifiés, sans signal particulier à ce stade, mais à suivre.

Les nouveaux signaux de cette semaine sont :

- 2 cas de décès sous lopinavir/ritonavir (pancréatite aiguë sur hypertriglycémie et insuffisance rénale).
- La gravité des nouveaux cas d'atteinte hépatique et rénale sous lopinavir/ritonavir.

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

Pas de nouvelle donnée concernant le mésusage en ville.

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