

**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°13 – 5 août 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 04/08/2020**
- 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 étaient quotidiennement par l'ANSM et envoyées quotidiennement au CRPV de Dijon jusqu'au 21/07/2020. Depuis cette date, elles sont envoyées de façon hebdomadaires. 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 jusqu'au 08/07/2020 puis mensuels. 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.

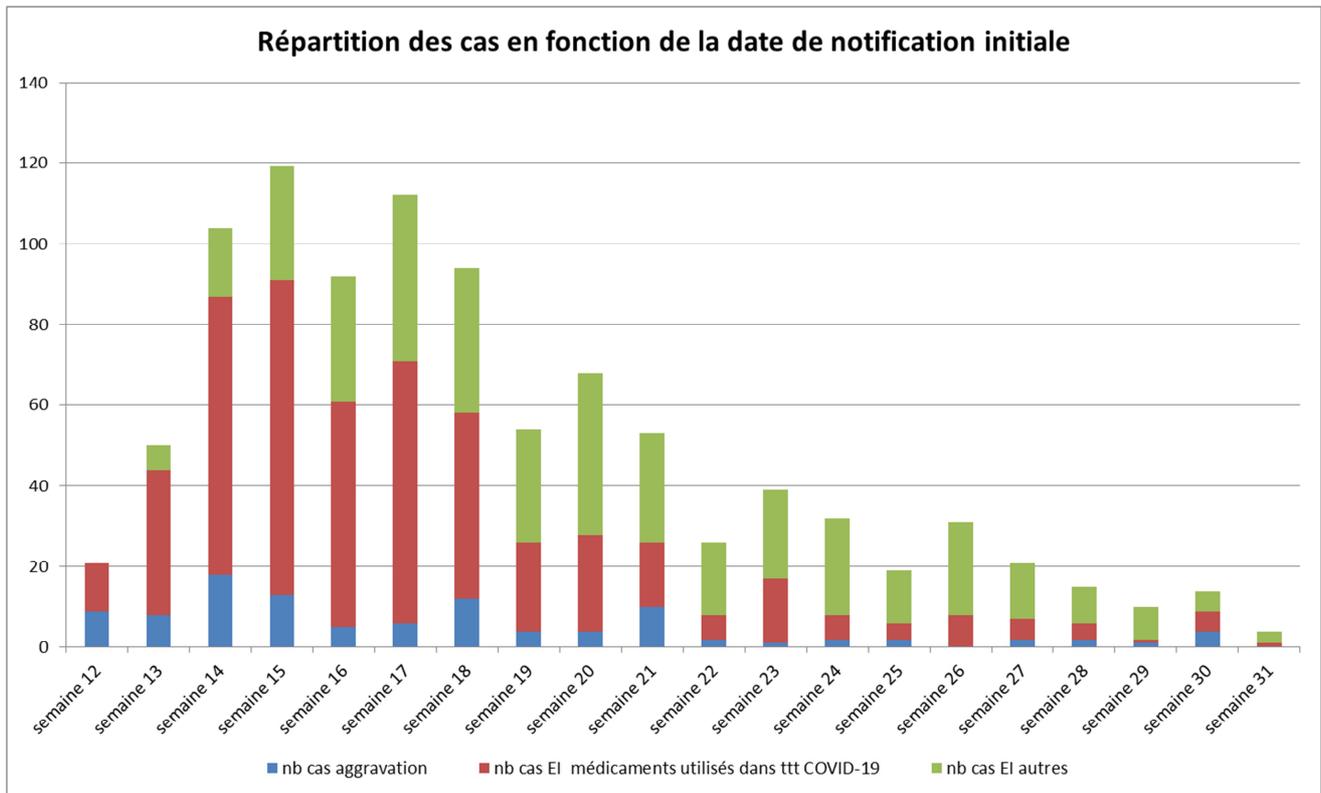
3. RESULTATS

a. Données générales

Au total, **au 04/08/2020, 1622 cas** ont été extraits de la BNPV, **soit 216 cas de plus que lors du précédent rapport**, et **645 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=977**) est détaillée dans le tableau ci-dessous.

	Nb cas total	Dont nb cas graves (%)	Dont décès
Nombre de cas total*	977 (+76)	699 (71,5%)	49 (+1)
Cas d'effet indésirable sous médicament utilisé dans le traitement du COVID-19	480 (+22)	342 (71,3%)	10 (=)
Cas d'aggravation de COVID-19	105 (+8)	102 (97,1%)	17 (=)
Cas autres chez des patients COVID-19+ ou suspects de COVID-19	393 (+46)	256 (65,1%)	22 (+1)

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



Les 977 cas concernent 919 patients : 48 patients ont en effet fait l'objet de 2 cas chacun et 5 patients ont fait l'objet de 3 cas. Les calculs concernant le sexe et l'âge sont réalisés pour les « cas totaux » sur 919 patients, pour les « EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 » sur 488 patients, pour les cas « aggravation » sur 105 patients, pour les « Autres cas » sur 369 patients.

	Cas totaux (n=919 patients)	EI des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19 (n=468 patients)	Aggravation (n=105 patients)	Autres cas (n=369 patients)
Sexe (nb patients)				
Femmes	338	161	36	150
Hommes	581	307	69	219
sexe ratio H/F	1,7	1,9	1,9	1,5
âge moyen +/- écart type (ans)	62,5 +/- 16,8	62,3 +/- 14,8	54,6 +/- 17,5	65,0 +/- 18,0
âge médian (ans)	64	64	56	66
âge min-max (ans)	1-99	4-96	7-88	1-99

Origine des déclarations :

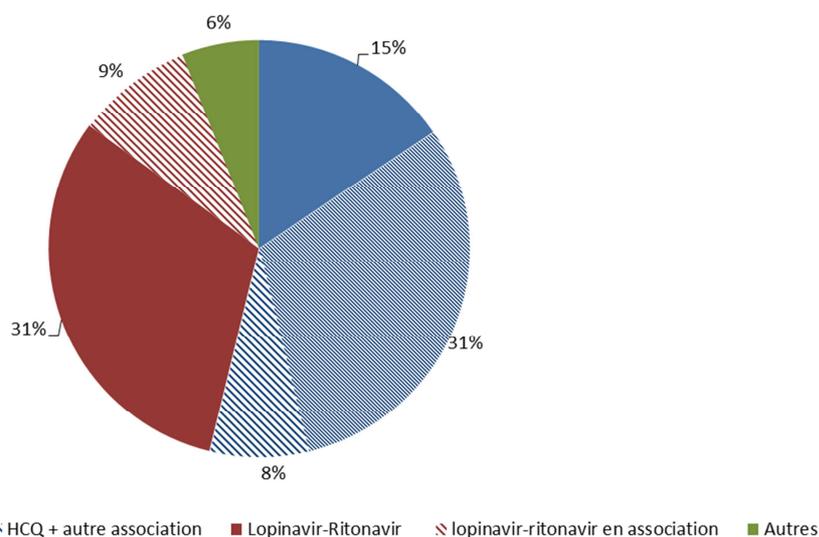
Le tableau ci-dessous détaille l'origine du déclarant (profession, lieu d'exercice), le mode de déclaration (téléphone, visite...) et le type de déclaration (notification spontanée, question...) des cas inclus dans l'enquête.

MODE DE RECEUIL	El des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19			TOTAL	(%)
	Aggravation	Autres cas			
Mel	245	61	175	481	49,2
Téléphone	60	9	93	162	16,6
Visite	57	17	53	127	13,0
Lettre	16	14	16	46	4,7
Portail	16	1	9	26	2,7
Site internet	15	2	19	36	3,7
Télécopie	5	0	11	16	1,6
Autre	66	1	16	83	8,5
NR	0	0	1	1	0,1
TYPE DE DECLARATION	El des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19			TOTAL	%
	Aggravation	Autres cas			
Notif spont	244	33	180	457	46,7
Collecte	116	60	68	244	24,9
question	64	10	137	211	21,6
PMSI	54	2	4	60	6,1
Enquête locale	2	0	1	3	0,3
NR	0	0	3	3	0,3
NOTIFICATEUR	El des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19			TOTAL	%
	Aggravation	Autres cas			
Médecin spécialiste	263	79	269	611	62,5
Pharmacien	207	25	100	332	33,9
Médecin généraliste	9	0	10	19	1,9
Patient	0	1	6	7	0,7
Autre prof santé	1	0	4	5	0,5
Infirmière	0	0	4	4	0,4
CADRE EXERCICE DU NOTIFICATEUR	El des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19			TOTAL	%
	Aggravation	Autres cas			
Hôpital (=CHU)	381	89	284	754	77,1
Autre hospitalier	92	12	84	188	19,2
Libéral	2	1	7	10	1,0
Institutionnel	0	0	6	6	0,6
Clinique	1	0	4	5	0,5
Industrie	0	1	1	2	0,2
Autre	4	2	7	13	1,3

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	263	215	7
Dont assoc azithromycine	147	131	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	8	7	0
Dont assoc darunavir/ritonavir	2	1	0
Dont assoc tocilizumab	8	6	0
Lopinavir-ritonavir	197	118	3
Dont assoc hydroxychloroquine	8	7	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc azithromycine	14	9	0
Dont assoc azithromycine + tocilizumab	2	1	0
Dont assoc spiramycine	16	10	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	14	9	0
Dont assoc hydroxychloroquine	8	6	0
Dont assoc hydroxychloroquine + azithromycine	1	1	0
Dont assoc avec lopinavir/ritonavir + azithromycine	2	1	0
Remdesivir	9	8	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



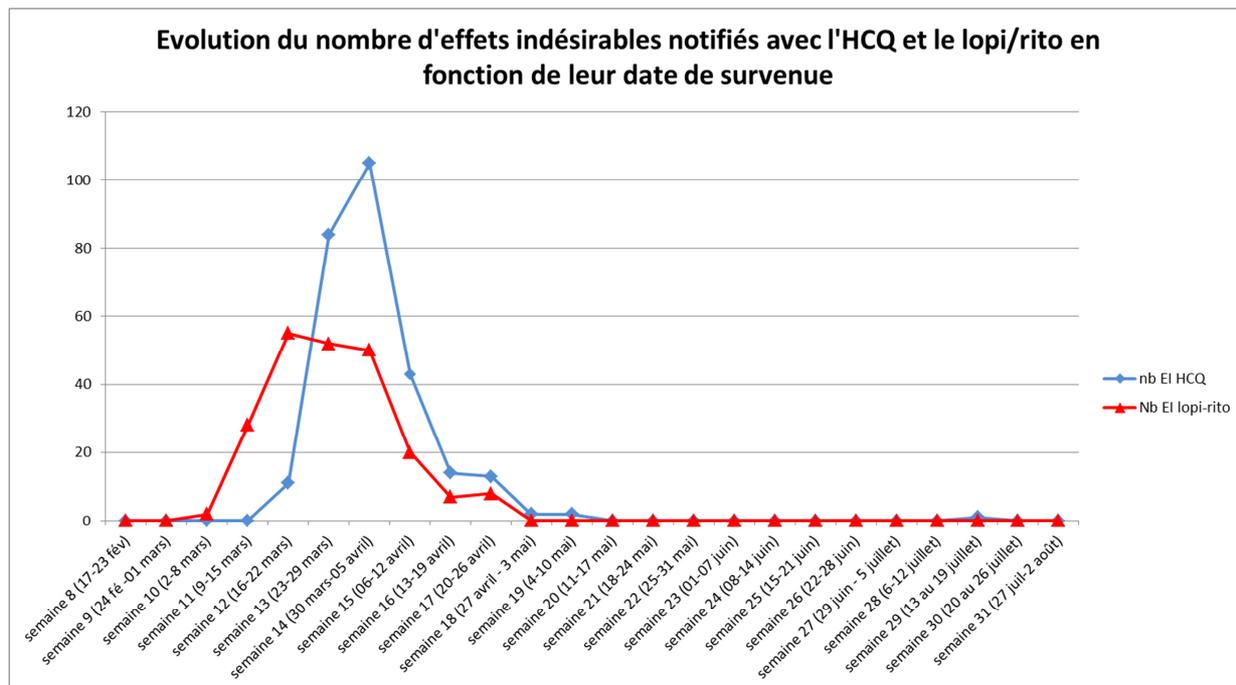
HCQ= hydroxychloroquine

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°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)	Rapport mensuel n°13 (04/08/2020)	TOTAL Rapports 1 à 12 (01/04 – 04/08/20)
Nb cas inclus total	50	31	21	8	22	480
Dont nb de décès	4	0	0	0	0	10
Dont nb de cas hydroxychloroquine	28	11	10*	1	12	263
Dont nb de cas lopinavir/ritonavir	17	12	11*	7	11	197
Dont nb de cas chloroquine	0	0	1	0	0	3
Dont nb de cas remdésivir	0	4	0	0	1	9
Dont nb de cas tocilizumab	2	1	0	0	1	14

* 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=263 (soit 12 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

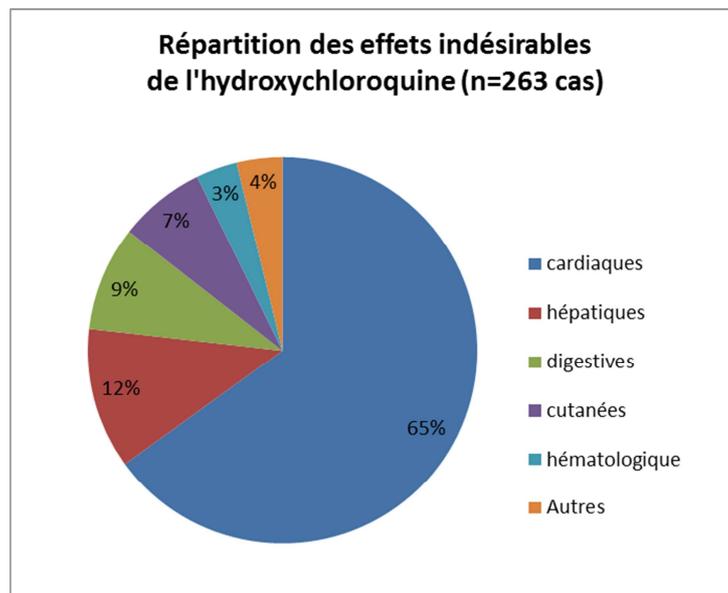
- 171 cas d'atteinte cardiaque (5 nouveaux cas) dont 99 en association avec azithromycine, 16 avec la spiramycine, 5 en association avec le lopinavir/ritonavir. Parmi ces cas, sont retrouvés **7 décès (pas de cas supplémentaire)** => cf rapport du CRPV de Nice
- 31 cas d'atteinte hépatique (3 nouveaux cas) de profil majoritairement cytolytique (60% des cas). Une association avec l'azithromycine est retrouvée dans 21 cas, spiramycine dans 2 cas, tocilizumab dans 2 cas et lopinavir/ritonavir dans 2 cas.
- 23 cas d'atteinte digestive (2 nouveaux cas) dont 15 cas en association avec l'azithromycine, 2 cas en association avec la spiramycine et 1 cas en association avec le tocilizumab (diarrhée, nausées, vomissements)
- 19 cas d'atteinte cutanée (3 nouveaux cas) dont 5 en association avec azithromycine et 2 en association au tocilizumab. Dans 2 cas sont mentionnées des lésions vésiculeuses. **Parmi les nouveaux cas figure un cas de DRESS mais pour lequel des antibiotiques pourvoyeurs de DRESS sont également suspectés.**
- 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 (pas de 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 2 cas l'hydroxychloroquine était utilisée dans le cadre d'un essai clinique (1 nouveau cas). Parmi les nouveaux cas, 1 prescription de ville est retrouvée (cas grave d'effet indésirable cutané en association avec l'azithromycine).

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



- **Avec lopinavir/ritonavir n=197 cas (soit 11 de plus que lors du précédent rapport)** dont 8 en association avec l'hydroxychloroquine (6 administrations concomitantes et 2 administrations successives).
 - 95 cas d'atteinte hépatique (soit 7 de plus) dont 7 cas d'hyperbilirubinémie isolée. **Les 7 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.
 - 39 cas d'atteinte digestive (soit 5 de plus) (dont 27 cas de diarrhée et 1 cas de panniculite mésentérique).
 - 26 cas d'atteinte cardiaque (pas de nouveau cas) dont 5 en association avec l'hydroxychloroquine, 5 en association avec l'azithromycine et 1 avec l'érythromycine => cf rapport du CRPV de Nice
 - 22 cas d'atteinte rénale dont 16 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

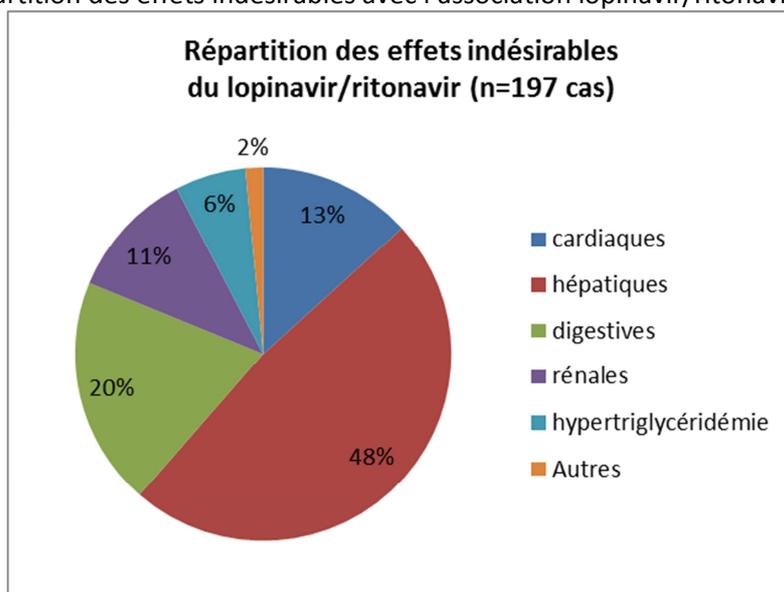
survenus avec la forme buvable, 8 avec la forme comprimé et 1 cas est non renseigné. **Le nouveau cas concerne un patient présentant une insuffisance rénale aiguë pour laquelle plusieurs médicaments sont suspectés en plus de l'association lopinavir/ritonavir : Ioméron (ioméprol), lévofloxacine et céfotaxime. Le rôle du sepsis est également évoqué. L'évolution est spontanément favorable.**

- **12 cas d'atteinte endocrinienne** (hypertriglycéridémie) **(pas de nouveau cas)** dont 1 cas avec une valeur élevée 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.
- **3 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 **(soit 1 nouveau cas)**. **Le nouveau cas concerne une patiente ayant présenté des mouvements stéréotypés, des troubles de l'élocution, une dysarthrie et une écholalie. Tercian® (cyamémazine) est également suspecté. Les troubles ont régressés à l'arrêt des médicaments.**
- **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'hyponatrémie **(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. **A noter parmi les nouveaux cas, 1 cas concernant un patient inclus dans l'étude observationnelle FRENCH COVID (allongement de l'intervalle QT sous hydroxychloroquine + azithromycine, cf rapport du CRPV de Nice).**

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=9 (soit 1 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
- 4 cas d'insuffisance rénale aiguë ayant nécessité une dialyse (**soit 1 nouveau cas**). Apparition dans les 3 à 8 jours de l'introduction du remdésivir. Dans les 4 cas, le rôle du remdésivir est estimé comme douteux dans le contexte :
 - o un cas de nécrose tubulaire dans un contexte concomitant de choc septique,
 - o 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,
 - o 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.
 - o Dans le 4^e et nouveau cas, il est noté la survenue dès le lendemain de l'introduction du remdésivir, d'une dégradation de la fonction rénale, d'aggravation progressive devenant anurique. Le profil urinaire est témoin d'une origine plutôt organique. Le remdésivir est stoppé (7 jours de traitement au total) et le patient dialysé. L'évolution a été initialement favorable avec arrêt de la dialyse au bout de 6 jours. Mais le patient présente quelques jours plus tard, une pneumonie acquise sous ventilation mécanique conduisant à la mise sous Augmentin (amoxicilline, acide clavulanique). Trois jours plus tard une nouvelle dégradation de la fonction rénale conduit à la reprise de la dialyse pendant 6 semaines. Le remdésivir n'avait pas été repris lors de ce nouvel épisode d'insuffisance rénale (origine septique ?). Lors de la sortie du patient du service (10 jours après arrêt de la dialyse), la fonction rénale était toujours altérée avec une créatininémie à 246 µmol/l.

➤ **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=13 (soit 1 nouveau cas) :**

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

- 6 cas d'atteinte hépatique (**soit 1 nouveau cas**) (profil cytolytique) dont 3 en association avec l'hydroxychloroquine et 1 en association avec le lopinavir/ritonavir. Dans le nouveau cas, le bilan hépatique était perturbé à l'entrée, il s'est aggravé sous hydroxychloroquine avec légère amélioration 3 jours après son arrêt et le lendemain d'une première injection de tocilizumab. Le bilan s'est réaggravé 3 jours après une 2^{ème} injection de tocilizumab réalisée 48 heures après la première. L'évolution à distance a été lentement favorable. Les valeurs des transaminases au pic étaient respectivement de 2,1N pour les ASAT, 3,7N pour les ALAT.
- 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® (dextrométoprane) 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=105 (soit 8 cas de plus)

Parmi les 8 cas supplémentaires, 4 ont été recueillis dans le cadre de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ.

MEDICAMENTS	NB CAS	DONT CAS GRAVES	DONT DECES
AINS	38 (+1)	37	4
Corticoïde	16 (=)	16	4
AINS + corticoïde	5 (=)	5	3
corticoïde + autre immunosuppresseur	11 (=)	11	2
AINS + immunosuppresseur	4 (=)	4	0
Immunosuppresseur	23 (+7)	21	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	5
anthracycline	doxorubicine	1
anti-BLyS	belimumab	1
anti-CD20	ocrélizumab	3
	rituximab	4
anti-CD38	daratumumab	2
anti-IL12, anti-IL 23	guselkumab	1
	ustekinumab	2
anti-IL17	brodalumab	2
	ixekizumab	1
	sécukinumab	2
anti-IL5	benralizumab	1
antimétabolite	fludarabine	2
	fluorouracile	1
	mercaptopurine	1
	méthotrexate	8
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=393 (soit 46 cas de plus que lors du précédent rapport)

Parmi ces 393 cas, 65,1% sont graves et 22 décès sont identifiés, **soit 1 de plus**. Il s'agit d'un patient traité par tocilizumab dans le cadre d'une maladie inflammatoire auto-immune initialement n'en étant étiquetée, secondairement identifiée d'origine paranéoplasique sur un lymphome B diffus à grandes cellules. Le tocilizumab avait été débuté 8 mois auparavant. Dix jours après la dernière administration, le patient est hospitalisé dans un tableau de syndrome d'activation macrophagique relié soit à une rechute du lymphome soit à une toxicité du tocilizumab. L'évolution sera défavorable avec décès du patient dans un contexte de choc hémorragique compliqué d'une dissociation électromécanique.

Un total de 121 cas concerne les anticoagulants en général (soit 12 cas de plus), dont 104 avec un anticoagulant injectable. Sont principalement retrouvés des cas d'hémorragie (39%), de thrombopénie (38%) et d'atteinte cutanée (14%). Ces cas sont majoritairement graves (78%) 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 font l'objet d'une analyse particulière depuis plusieurs semaines. Il est retrouvé 46 cas de thrombopénie dont 43 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 43 cas concernent 32 hommes et 11 femmes, d'âge moyen 61,5 ans.

La thrombopénie était apparue alors que les patients étaient sous héparine non fractionnée (HNF) dans 37 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 43 cas (60%), dont 12 cas pour thrombose, elle était prophylactique dans 5 cas (12%) et non renseignée dans 12 cas (28%).

Dans 14 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 21 cas (49%) indiquant une probabilité forte de TIH, entre 4 et 5 pour 20 cas (46%) 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 21 cas (49%) un test d'agrégation plaquettaire positif était mentionné, dans 2 cas il était précisé comme réalisé mais non spécifique. Dans 12 cas (28%) le test d'agrégation était revenu négatif. Sa réalisation n'est pas renseignée dans 8 cas, mais dans 4 de ces 10 cas, un test à la sérotonine radiomarquée avait été réalisé (positif pour 3 cas et négatif pour 1 cas).

Dans les 3 autres cas de thrombopénie, nous retrouvons 1 cas avec des tests biologiques négatifs et pour lequel l'HBPM était reprise, 2 cas ayant une chronologie peu évocatrice d'une TIH de type 2 et pas de test réalisé.

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

Trois nouvelles déclarations de mésusage ont été enregistrées le biais du questionnaire de l'étude MESANGE.

Les 3 nouvelles déclarations concernent 2 fois une prescription d'ivermectine dont une en association avec de l'azithromycine, et 1 prescription d'azithromycine + vitamine C. Les 3 prescriptions étaient issues d'un médecin

généraliste. Les ordonnances ont été toutes délivrées. Deux déclarations provenaient de la région Bourgogne et une des Pays-de-la-Loire.

A ce jour, un **total de 42 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
- 12 de Bourgogne Franche Comté
- 5 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)
- 7 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)
- 4 ordonnances d'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 : 24 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.

Un CEIP a été alerté très récemment par un pharmacien d'officine signalant à nouveau des ordonnances de PLAQUENIL® (hydroxychloroquine) hors AMM, souvent associée à de l'Azithromycine, issues de praticiens de toutes spécialités. Le pharmacien refuse ces délivrances.

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=480/977, soit 49%) avec une majorité de cas grave (n=699/977, soit 71,5%). Toutefois, la proportion baisse au fil des semaines avec une augmentation des « autres » cas d'effets indésirables médicamenteux chez les patients COVID-19 positifs qui atteignent dans ce rapport 40% des cas.

Parmi les 480 cas concernant des médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19, figurent toujours d'avantage de cas imputés à l'hydroxychloroquine (263 cas, soit 55%) puis à l'association lopinavir/ritonavir (197 cas, soit 41%).

Le nombre de cas notifié a toujours 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 et également aux modifications des recommandations de prise en charge médicamenteuse de cette maladie.

Il est retrouvé un nouveau cas relié au tocilizumab (atteinte hépatique cytolytique) et 1 nouveau cas sous remdésivir (insuffisance rénale). Ces cas confirment le profil de risque de ces médicaments déjà discuté dans les précédents rapports.

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

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

De nouveaux cas de mésusage concernant l'hydroxychloroquine en ambulatoire, mais également l'azithromycine et l'ivermectine ont été signalés. Il convient de rester attentif à ces prescriptions hors AMM, sans rationnel scientifique démontré.

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 13^{ème} analyse cumulative des cas issus des notifications faites aux CRPV ne modifie pas les conclusions déjà apportées lors des précédents rapports. Le nombre de cas notifiés est toujours en diminution.

Il n'est pas retrouvé de nouveau signal mais il convient néanmoins de rester attentif aux prescriptions hors AMM signalées en ville pour l'instant non associées à la survenue d'effets indésirables déclarés aux CRPV.

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