

BILAN DES EFFETS INDESIRABLES VALIDES DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LES PATIENTS PRIS EN CHARGE DANS LE CONTEXTE D'UNE INFECTION A COVID19 et DES CAS DE MESUSAGES

1. OBJECTIFS

Identification de signaux de sécurité via l'analyse des cas validés dans la Base Française de Pharmacovigilance concernant les patients présentant une infection par le COVID19 (avérée ou suspectée).
Analyse des déclarations de mésusages dans ce contexte de pandémie à COVID19.

2. METHODOLOGIE

a. CAS ISSUS DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Critères sur les cas :

- Origine des cas : CRPV
- Version : dernière version approuvée
- Critère de date :
date de saisie postérieure au 01/01/2019
date de validation du cas jusqu'au 22/04/2020
- Critère de gravité : cas graves et non graves

Critères sur les médicaments :

- Aucun critère

Critères sur les effets :

- Aucun critère

Autres critères :

- Le narratif : %COVID% ou %SARS%

b. CAS ENREGISTRES VIA LE QUESTIONNAIRE MESANGE

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

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

3. RESULTATS

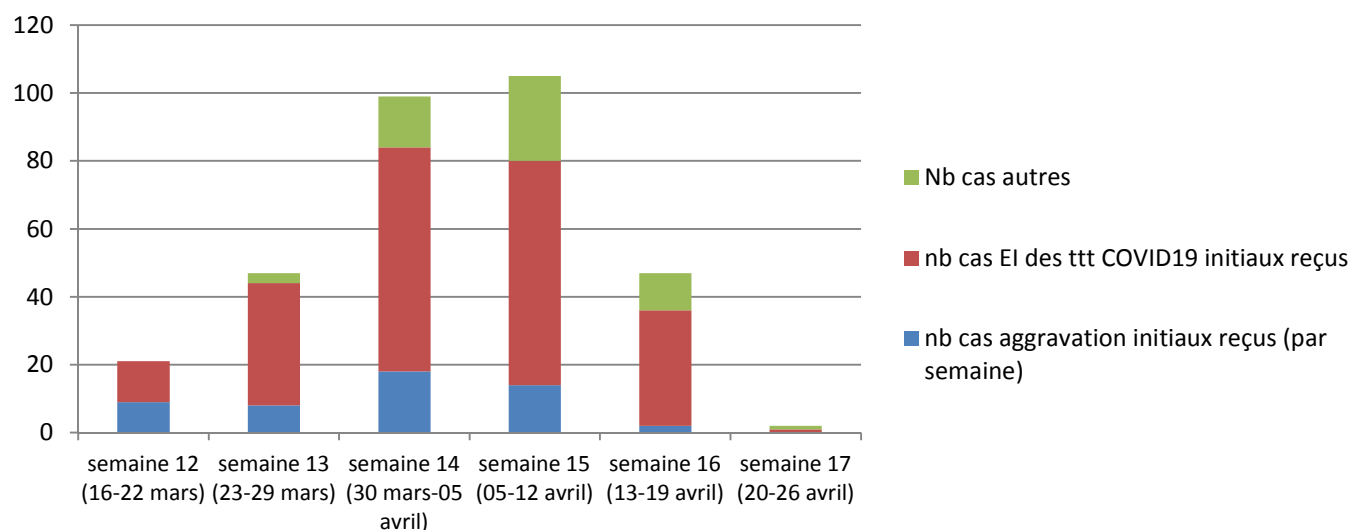
a. Données générales

Le tableau ci-dessous décrit le nombre de cas et la répartition par catégorie transmis au CRPV de Dijon par l'ANSM et les figures le nombre de cas en fonction de la date de notification initiale.

406 cas au total ont été extraits de la BNPV, **soit 141 de plus que dans le précédent rapport hebdomadaire**, et **85 ont été exclus** car concernaient des patients non pris en charge dans un contexte d'infection à COVID-19 ou non suspects d'une infection à COVID-19.

	Nb cas total	Dont Nb cas graves (%)	Dont décès
Nombre de cas inclus	321 (+101)	256 (80%)	13 (+2)
Nombre de cas d'aggravation de l'infection COVID19	51 (+6)	50 (98%)	5 (+1)
Nombre de cas d'effet indésirable sous médicament utilisé le traitement du COVID19	215 (+66)	167 (78%)	4 (=)
Nombre de cas autres chez des patients COVID + ou suspect de COVID19	55 (+29)	39 (71%)	4 (+1)

Répartition des cas en fonction de la date de notification initiale



La répartition par sexe et par âge est la suivante :

	cas totaux (n=321)	aggravation (n=55)	EI ttt curatifs (n=215)	Autres cas (n=55)
sexe ratio H/F	2,0	1,6	2,3	1,4
âge moyen +/- écart type (ans)	61,7 +/- 15,6	55,6 +/- 18,1	61,9 +/- 13,8	66,8 +/- 18,1
âge médian (ans)	63	56	63	66,5
âge min-max (ans)	7-97	7-88	16-88	22-97

b. Cas d'effets indésirables imputés à des médicaments utilisés dans le traitement du COVID19

Evolution du nombre de cas par rapport :

	Rapport 1	Rapport 2	Rapport 3	Rapport 4	Total
Nb cas inclus total	40	61	48	66	215
Dont nb de décès	3	1	0	0	4
Dont nb de cas hydroxychloroquine	15	31	35	34	115
Dont nb de cas lopinavir-ritonavir	23	27	10	31	91
Dont nb de cas chloroquine	2	0	1	0	3
Dont nb de cas remdesivir	0	1	2	0	3
Dont nb de cas tocilizumab	0	1	0	0	0

Données cumulatives :

Médicament	Nb cas total (%)	Dont cas graves (%)	Dont décès
Hydroxychloroquine	115	103 (89,6%)	4
Dont assoc azithromycine	66 (57,4%)	64	2
Dont assoc spiramycine	9 (7,8%)	8	0
Dont assoc azithromycine + lopi/rito	1	1	0
Dont assoc lopi/rito	1	1	0
lopinavir-ritonavir	91	57 (62,6%)	0
Dont assoc azithromycine	1	1	0
chloroquine	3	3 (100%)	0
tocilizumab	1	0	0
remdesivir	3	3 (100%)	0
Azithromycine seule	1	1 (100%)	0
siralumab (essai clinique)	1	0	0

Avec hydroxychloroquine n=115 (soit 34 cas de plus que lors du précédent rapport) :

- 80 cas d'atteinte cardiaque (**soit 17 de plus**) dont 47 (**soit 9 de plus**) en association avec azithromycine, 8 avec la spiramycine (**soit 2 de plus**), 1 en association avec le lopinavir/ritonavir et 1 en association avec darunavir et le ritonavir => suivi par Nice (dont 4 décès : 1 association oseltamivir, 1 association azithromycine, 1 association azithromycine + darunavir + ritonavir + lévofloxacine + métoprolol, 1 suspecté avec lévofloxacine et 1 torsade de pointe récupérée avec hydroxychloroquine seule)
- 9 cas d'atteinte hépatique (**soit 5 de plus**) (3 cholestatique, 3 cytolytique, 2 mixte, 1 non « typable ») en association avec azithromycine dans 6 cas.
- 5 cas d'atteinte cutanée (**soit 1 de plus**)
- 4 cas d'atteinte oculaire (**soit 1 de plus**) (dont 1 grave)
- 7 cas d'atteinte digestive (**soit 4 de plus**) dont 5 en association avec l'azithromycine (diarrhée, nausées, vomissements)
- 4 cas d'atteinte hématologique (**soit 2 de plus**) toutes en association avec l'azithromycine (1 agranulocytose, 2 neutropénie, 1 anémie)
- 4 cas d'atteinte neurologique (**nouveaux**) tous en association avec l'azithromycine : 1 crise tonico-clonique (patiente épileptique, contexte d'arrêt de la carbamazépine) ; 1 céphalée, 1 vertige, 1 confusion (contexte d'arrêt zolpidem et lorazépam)
- 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)

Avec association lopinavir/ritonavir n=91 cas (soit 31 de plus que lors du précédent rapport) en excluant les 2 cas en association avec l'hydroxychloroquine (un cas peut avoir retenu plusieurs types d'effets indésirables)

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

- 39 cas d'atteinte hépatique (**soit 16 de plus**) de profil majoritairement cytolytique (6 cas mention hyperbilirubinémie associée) et 2 cas hyperbilirubinémie isolée
- 11 cas d'atteinte rénale (dont 5 IRA (**soit 1 de plus**) et 6 cas d'oligurie sans augmentation de la créatininémie) **6 cas avec la forme buvable (dont 3 IRA), 4 avec la forme comprimé (dont 1 IRA), 1 cas non renseigné**
- 14 cas d'atteinte cardiaque (**soit 5 de plus**) dont 2 en association avec l'azithromycine et 1 avec l'érythromycine (13 allongement du QT et 1 bradycardie sinusale) => suivi par Nice
- 16 cas d'atteinte digestive (**soit 5 de plus**) (dont 13 cas de diarrhée et 1 cas de panniculite méésentérique)
- 6 cas d'atteinte endocrinienne (hypertriglycéridémie)
- 4 cas de surdosage en lopinavir sans effet indésirable
- 3 cas d'atteinte pancréatique biologique (hyperlipasémie) (**soit 2 de plus**)

- 3 cas d'atteinte musculosquelettique (**soit 2 de plus**) = rhabdomyolyse dont 2 en interaction avec une statine
- 2 cas d'atteinte neurologique (**soit 1 de plus**) : 1 cas dysesthésies en association avec l'interféron (étude DISCOVERY) dans un cas et 1 cas de céphalées contexte d'interaction avec tacrolimus et évérolimus
- 1 cas de sensation de malaise non grave
- 1 cas d'atteinte hématologique (neutropénie) (**nouveau**)

A noter parmi ces cas, 5 mentionnant une interaction médicamenteuse (apixaban 1 cas, midazolam 1 cas, statine 2 cas, tacrolimus/évérolimus 1 cas) (**soit 3 de plus**)

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

- 3 cas d'atteinte cardiaque => suivi par Nice (1 seul suspect, 1 association clarithromycine, 1 association azithromycine)

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=1 (pas de nouveau cas) :

1 cas d'atteinte hépatique (profil cytolytique) non grave

Avec azithromycine seule n=1 :

1 cas de colite à Clostridium (**nouveau cas**)

c. Cas d'aggravation de l'infection à COVID19 : n=51 (soit 6 de plus que lors du précédent rapport)

Médicaments	Nb cas	Nb cas graves	Dont décès
AINS	20 (+2)	19	1
Corticoïde	14 (+2)	14	2
AINS + corticoïde	3	3	1
corticoïde + immunosuppresseur	6	6	0
AINS + immunosuppresseur	1	1	0
Immunosuppresseurs	2 (+1)	2	0
sitagliptine	5 (+1)	5	1

d. Cas autres

Par ailleurs, 55 cas d'effets indésirables chez des patients COVID-19 positifs ou suspectés car tableau clinique compatible ont été identifiés, **soit 29 de plus que lors du précédent rapport**
4 décès sont identifiés, **soit 1 de plus que lors du précédent rapport** avec :

- un cas d'intoxication au BIOCALYPTOL® chez une patiente de 52 ans, décès à domicile dans un contexte de détresse respiratoire aiguë avec identification de concentrations toxiques en pholcodine. Prise du médicament pour une toux fébrile. Cas médico-légal.
- 2 décès dans un contexte d'hémorragie sous héparine, 1 hémorragie sous apixaban, une hémorragie sous warfarine avec INR augmenté.

- Une détresse respiratoire et bronchospasme dans un contexte d'une réaction immédiate sous VIALEBEX® (albumine)

Nous ne retrouvons pas de cas d'interaction avec de la lévothyroxine, pas de réaction d'hypersensibilité sous curare.

Parmi les médicaments imputés :

- 21 cas impliquent au moins un antibiotique avec des effets indésirables attendus d'ordre cutané / allergique, hématologique, neurologique principalement,
- 2 cas de surdosage en voriconazole avec atteinte neurologique dans un cas et atteinte hépatique dans le second,
- 6 cas impliquant des neuroleptiques dont 2 cas de neutropénie sous clozapine et un allongement du QT préexistant à celui relié à l'association hydroxychloroquine/azithromycine.
- 2 cas enregistrés avec RIVOTRIL (clonazépam) utilisé en milieu hospitalier (1 cas de rétention urinaire et 1 cas de myoclonie) les 2 associés à de la morphine.
- 11 cas avec des anticoagulants (AVK, AOD, héparines) avec notamment 3 thrombopénie sous énoxaparine et 1 thrombocytose sous énoxaparine et 5 cas d'hémorragie dont 3 sous héparine en cours d'hospitalisation.

e. Mésusage en ville

Nous dénombrons 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. 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.

Parmi les déclarations recueillies par le biais du questionnaire de l'étude MESANGE, étude mise en place par les CRPV de Bourgogne Franche Comté mis à disposition ont été dénombrées 28 déclarations dans le contexte de pandémie à COVID19, **soit 8 de plus**, issues de 5 régions :

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

16 déclarations font état d'un mésusage concernant l'hydroxychloroquine dont 13 en association avec l'azithromycine et 2 concernant la chloroquine en association avec l'azithromycine.

Une signale la prescription d'azithromycine pour infection COVID19 + et de plus existence pour le patient d'une contre-indication avec de la colchicine prise au long cours

Dans une déclaration est fait mention d'une interaction entre l'amitriptyline prise au long cours par le patient et l'hydroxychloroquine et l'azithromycine prescrite dans un contexte de COVID19.

Les nouveautés sont la remontée de prescription de :

- STROMEKTOL® (ivermectine) 2 fois,
- SINGULAIR® (montélukast) 2 fois en début de suspicion d'infection et 1 fois après sortie de l'hôpital pour traiter les lésions pulmonaires dues au COVID-19,
- EFFIZINC® 1 fois

- 1 association ZECLAR® (azithromycine) + OROKEN® (céfixime) pour suspicion COVID-19 sans autre indication par ailleurs
- 1 interaction azithromycine + simvastatine (+ remontée du mésusage de l'azithromycine dans le contexte COVID sans autre indication par ailleurs)

Dans tous les cas, le mésusage a pour origine la prescription : 17 fois par un médecin généraliste, 7 fois par un médecin spécialiste, 2 fois par un dentiste et 2 cas non renseignés.

Dans 17 cas, l'ordonnance n'a pas été délivrée et dans 3 cas elle a été modifiée avant délivrance.

4. DISCUSSION

Parmi les cas d'effets indésirables notifiés chez des patients infectés (ou suspectés de l'être) par le COVID19 sont retrouvés principalement des cas concernant les médicaments indiqués dans l'infection à COVID19 (n=215/321 soit 67%) avec une majorité de cas grave (80%)

Parmi ces 215 cas figurent d'avantage de cas imputés à l'hydroxychloroquine (115/215, soit 53%) que pour l'association lopinavir/ritonavir (91/215, soit 42%), soit une relative stabilité par rapport au rapport précédent.

A noter par ailleurs 3 cas concernant la chloroquine, 3 cas avec le remdésivir, 1 cas le tocilizumab, et 1 cas avec le siralumab (tout survenu dans le cadre d'un essai clinique). Pas de nouveau cas depuis le dernier rapport.

Treize cas de décès sont répertoriés, soit 2 de plus que dans le précédent rapport qui sont 1 cas notifié d'aggravation de la maladie COVID-19 sous corticoïde et 1 patient COVID-19 positif sur détresse respiratoire dans un contexte de réaction immédiate sous VIALEBEX®. Les autres cas étaient 4 cas d'effets indésirables cardiaques suspectés sous hydroxychloroquine, 4 cas dans un contexte d'aggravation de la maladie infectieuse par un anti-inflammatoire non stéroïdien, un corticoïde et un cas sous sitagliptine et 3 parmi les autres cas (2 hémorragies et 1 suspicion d'intoxication au BIOCALYPTOL®).

En ce qui concerne les cas de l'association **lopinavir/ ritonavir**, il est à noter que dans 33 cas un surdosage plasmatique de lopinavir est mentionné (cf discussion lors de la première réunion).

Des cas d'interaction médicamenteuse ont été nouvellement rapportés, notamment avec une statine résultant en une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale dans un cas.

Les nouveaux cas sont surtout des atteintes hépatiques, cardiaques et digestives.

De manière globale, les effets indésirables rapportés avec l'association lopinavir/ritonavir sont attendus (c'est-à-dire listé dans le résumé des caractéristiques du produit), mais le nombre de cas d'allongement de l'intervalle QTc est nettement augmenté (1 seul notifié au cours de la période 01/01/1985 - 31/12/2019 dans la BNPV).

En ce qui concerne les observations avec l'**hydroxychloroquine** (N = 115), la majorité (70%) sont des atteintes cardiaques dont 4 décès (analyse par le CRPV de Nice). Là encore le nombre de cas notifié est augmenté par rapport à la période 1985-2019.

Les effets indésirables rapportés sont attendus sauf certains des signes psychiatriques rapportés dans une observation. A noter des cas d'atteinte neurologique qui n'étaient pas notifiés dans les premiers rapports.

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

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

Les premières déclarations concernant l'ivermectine, le montélukast, le zinc ont été recueillies grâce au questionnaire MESANGE.

5. CONCLUSION

Au total, cette 4^{ème} analyse des cas issus de la notification spontanée faite aux CRPV montre que :

- 67% des cas déclarés concerne des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection à COVID-19 avec une majorité de cas graves.
- Les effets indésirables rapportés avec les médicaments utilisés dans l'indication de l'infection à Covid19 à ce jour sont attendus pour la très grande majorité.
- Les signaux de sécurité identifiés sont :
 - o Les effets indésirables cardiaques (45% au total des cas déclarés avec les médicaments utilisés dans le traitement de l'infection à COVID-19) prédominant avec l'hydroxychloroquine (70% des cas déclarés avec ce médicament) mais également avec le lopinavir/ritonavir (15% des cas déclarés avec ce médicament) et 3 cas avec la chloroquine (100% des cas déclarés). Ces effets indésirables sont étroitement suivis et analysés par le CRPV de Nice.
 - o Identification de situations de mésusages d'une part dans les cas d'effet indésirable déclarés aux CRPV mais également sans effet indésirable associé, situations remontées par les pharmaciens de ville (prescription d'hydroxychloroquine + azithromycine par des médecins pour eux-mêmes ou pour des patients, utilisation de montélukast et ivermectine émergente)

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