

Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie

Avril 2020

Spécial COVID 19

SOMMAIRE

⇒ Editorial

- * La Pharmacologie Médicale participe aussi à la lutte contre le Coronavirus!

● Pharmacologie Clinique

- * Patients : surtout, ne pas arrêter vos médicaments !
- * Le lopinavir/ritonavir Kaletra® est-il efficace pour traiter une infection au COVID-19 ?
- * Données Covid-19 en pédiatrie
- * Psychotropes et Covid-19
- * Essais cliniques médicamenteux et Covid-19 au CHU de Toulouse
- * Les travers de la recherche clinique en contexte de pandémie
- * COVID-19 et Système Rénine- Angiotensine -Aldostérone

● Pharmacologie Sociale

- * L'Europe désunie face au COVID et prise d'AINS ?
- * Dans l'après crise sanitaire Covid19, est-ce qu'il sera encore utopique d'envisager une « option publique » pour la recherche et la production de médicaments ?

● Suivi Thérapeutique Pharmacologique

- * Retour d'expérience précoce du Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'hydroxychloroquine plasmatique dans le traitement des infections sévères par COVID-19.

● Addictovigilance

- * Médicaments de substitution aux opiacés et options de protocole thérapeutique Covid : bilan des risques d'interactions pharmacologiques
- * Exposition à la méthadone chez des sujets naïfs en opioïdes : risques liés au confinement et rappel de l'intérêt de la naloxone

● Médicaments & Reproduction

- * Chloroquine, hydroxychloroquine et grossesse en période de Covid-19: que sait-on ?

⇒ L'ordonnance de Bip Occitanie

⇒ Réponse à L'ordonnance de Bip Occitanie

Déclaration des Effets Indésirables Médicamenteux

Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).



Service de Pharmacologie Médicale
Faculté de Médecine, CHU de Toulouse
37, allées Jules-Guesde
31000 Toulouse, France

- **Centre Régional de Pharmacovigilance, de PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)**

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)

Fax : 05 61 25 51 16

E-mail : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr

Déclaration en ligne :

<http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

⇒ Déclarer sur votre smartphone avec VigiBIP

⇒ Télécharger l'application VigiBIP sur Apple Store <https://appstore/fr/N4ZF4.i> ou sur votre smartphone Android via Google Play

- **Centre d'Evaluation et d'Informations sur la PharmacoDépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)**

Tel : 05 62 26 06 90 / Fax : 05 61 14 59 28

E-mail: ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

- **Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des conduites dopantes d'Occitanie (Centre Pierre-Dumas)**

Tel : 05 61 52 69 15 / Fax : 05 61 77 79 84

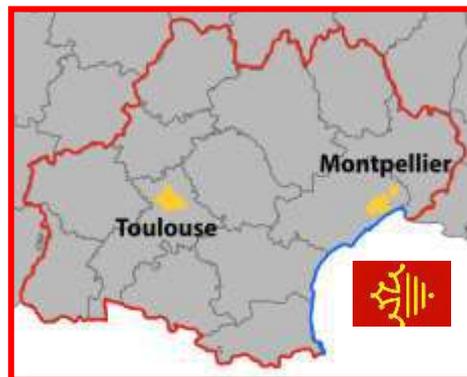
E-mail : dopage@chu-toulouse.fr

- **Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques (EFEMERIS)**

Site : www.efemeris.fr / E-mail : medrepro@chu-toulouse.fr

- **Site Internet : www.bip31.fr**

Toulouse



Montpellier



Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie
CHU de Montpellier, Faculté de Médecine,
Hôpital Lapeyronie, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier, France

- **Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)**

Tel : 04 67 33 67 57

Fax : 04 67 33 67 51

E-mail : pharmacovigilance@chu-montpellier.fr

Site internet : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/>

Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

- **Centre d'Addictovigilance**

Tel : 04 67 33 67 49

Fax : 04 67 33 67 51

E-mail : pharmacodependance@chu-montpellier.fr

Site internet : www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/

Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

- **Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique**

Tel : 04 67 33 62 61

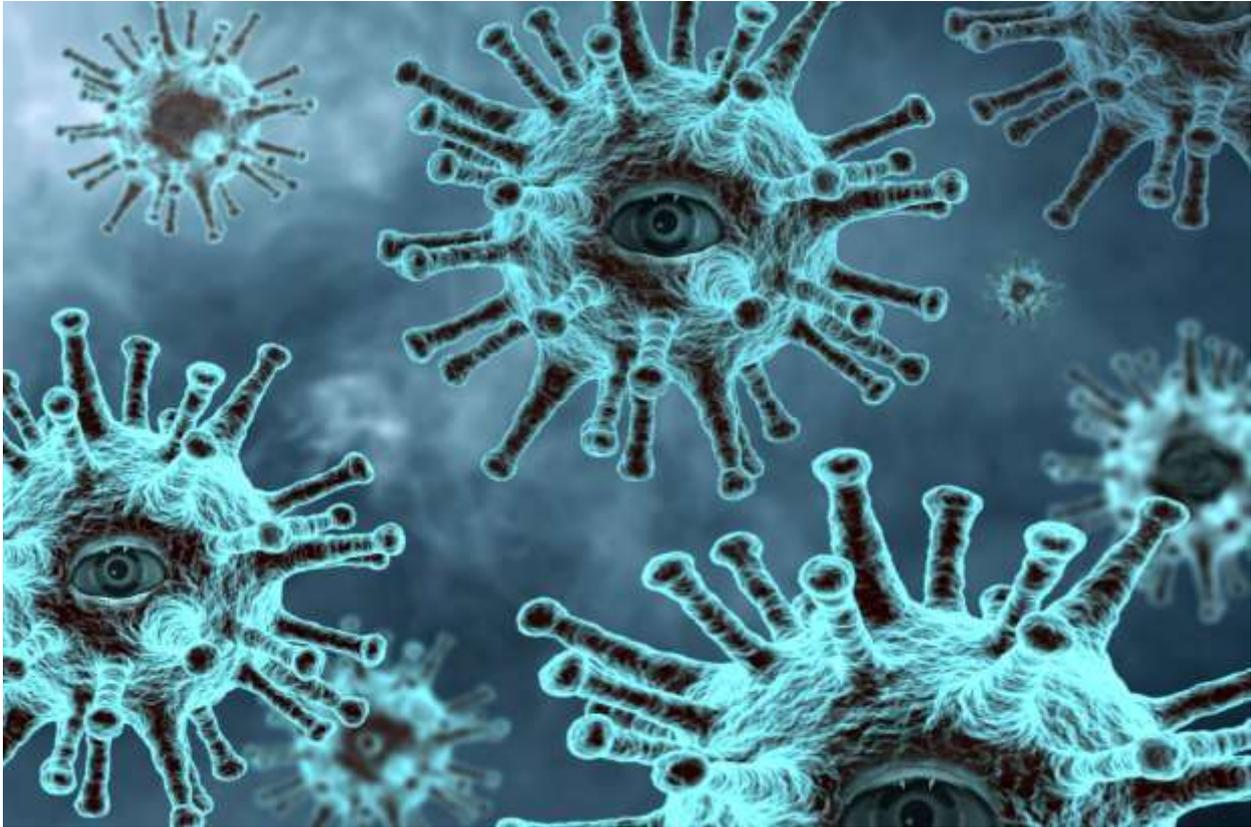
Fax : 04 67 33 67 51

E-mail: toxico@chu-montpellier.fr

La Pharmacologie Médicale participe aussi à la lutte contre le Coronavirus!

Professeur Jean-Louis Montastruc

Rédacteur en Chef de Bip Occitanie



Depuis le début de la pandémie contre le Corona virus, les équipes de Pharmacologie médicale se sont pleinement impliquées à travers diverses actions :

- ⇒ informations sur les médicaments utilisables chez les patients COVID , relevé des effets indésirables ainsi que des détournements potentiels des médicaments chez ces mêmes malades (*pharmacovigilance, addictovigilance*),
- ⇒ analyse des essais cliniques publiés dans la littérature et participation à la mise en place des essais cliniques nouveaux évaluant les médicaments potentiellement actifs (*pharmacologie clinique*),
- ⇒ mise en place des dosages des médicaments dans le cadre du Corona virus (*STP Suivi Thérapeutique et Pharmacologique, pharmacocinétique*)...

Il a donc semblé logique aux équipes de Pharmacologie Médicale de Toulouse et de Montpellier de bouleverser la publication du Bulletin d'information de pharmacologie Bip Occitanie en proposant un numéro spécial COVID-19 décrivant les données disponibles et utiles aux praticiens à ce jour.

Il est évident que, compte tenu des circonstances, les données évoluent très vite et que certaines informations

présentes dans ce Bip seront dans quelques jours fausses ou obsolètes. Il nous a paru cependant suffisamment important de proposer le bulletin rapportant des informations fiables et validées face à toutes les données fausses pouvant circuler.

Pour toute information sur Coronavirus et médicaments, n'hésitez donc pas à appeler ou contacter **les centres de pharmacovigilance de Toulouse ou Montpellier** (téléphone et mail indiqué plus haut p2).

Nous vous encourageons également à regarder les **sites pharmacologiques** suivants qui ont mis en place des pages pratiques et articles de synthèse et d'informations COVID-19 :

- Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique : <https://sfpt-fr.org/covid19>
- Association des Centres Régionaux de PharmacoVigilance : <https://www.rfcrpv.fr>
- Journal Therapies : <https://www.em-consulte.com/revue/THERAP/presentation/therapies>

Pharmacologie Clinique

Patients : surtout, ne pas arrêter vos médicaments !

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Au milieu du flot ininterrompu d'informations souvent contradictoires sur les médicaments, Bip Occitanie veut rappeler le danger de l'arrêt des médicaments par les patients souffrants de maladies chroniques.

Quoi de mieux pour expliquer que le communiqué du 3 Avril 2020 de l'**Académie Nationale de Médecine** que Bip Occitanie se permet de reprendre :

« Dans un contexte de peur, d'incertitude ou de rumeur, de nombreux patients, ayant une maladie de l'appareil cardio-vasculaire ou inflammatoire, envisagent d'interrompre leur traitement. Il s'agit, par exemple, de patients prenant :

- de l'aspirine à faible dose afin de prévenir le risque de thrombose. A cette dose, l'aspirine n'a aucune action anti-inflammatoire. Dans le contexte de l'infection à Covid-19, il n'y a donc aucune raison médicale d'interrompre ce traitement ;
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II communément appelés sartans. Il est vrai que le Sars-CoV-2, agent du Covid-19, pénètre les cellules pulmonaires par des récepteurs voisins de ceux sur lesquels se fixent ces médicaments et que l'hypertension artérielle a été identifiée comme un facteur de gravité chez les patients infectés. Il apparaît toutefois que, selon les premières études publiées, la gravité de l'infection n'est pas accrue en cas d'utilisation de ces traitements ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui ont la réputation de favoriser ou d'aggraver certaines infections. Dans le traitement de la fièvre due au Covid-19, leur emploi est formellement déconseillé, au profit du paracétamol qui est aussi efficace et n'interagit pas avec les phénomènes infectieux. En revanche, chez

les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique, les AINS peuvent être indispensables.

L'Académie nationale de médecine recommande de ne pas interrompre les traitements au long cours prescrits pour une maladie de l'appareil cardio-vasculaire ou pour un rhumatisme inflammatoire. En particulier, la consultation du médecin traitant ou du spécialiste s'impose avant d'envisager toute modification, lorsqu'un patient est traité de façon habituelle par l'un ces médicaments :

1. l'aspirine, à la dose utilisée en pathologie cardiovasculaire, ne doit pas être interrompue au risque de survenue d'une complication cardiovasculaire aiguë (notamment récurrence d'infarctus du myocarde ou d'infarctus cérébral) ;
2. les IEC et les sartans doivent être maintenus chez les patients équilibrés par ces médicaments, quelle que soit la raison de leur prescription, les données actuelles de la science ne justifiant pas de privilégier les uns ou les autres ;
3. les AINS ne doivent pas être arrêtés chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique, sauf en cas de survenue d'un syndrome infectieux après avis du médecin traitant. De même, tout arrêt brutal d'un médicament à base de cortisone pris au long cours peut avoir des conséquences particulièrement délétères.

L'Académie nationale de médecine rappelle qu'il n'y a pas lieu, dans les circonstances actuelles, de traiter une douleur ou une fièvre par un AINS : le paracétamol doit être préféré, à des posologies quotidiennes ne devant pas dépasser 3 grammes par 24 heures pour l'adulte».



Le lopinavir/ritonavir Kaletra® est-il efficace pour traiter une infection au COVID-19 ?

Professeuse Agnès Sommet – Toulouse

Le KALETRA®, une association fixe de lopinavir et ritonavir, est un inhibiteur de protéase indiqué dans la prise en charge de l'infection VIH, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pris au long cours.

Des données in vitro et chez l'homme ont montré que cette association avait une activité sur d'autres coronavirus (Sheahan et al., *Nature Communications*, 2020). En revanche, on dispose de peu de données concernant l'effet de ce médicament en cas d'infection à COVID-19. Un essai récent réalisé en Chine (NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282) a comparé l'évolution de 99 patients infectés avec une atteinte respiratoire grave et recevant ce médicament pendant 14 jours à celle de 100 patients avec une prise en charge standard. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes concernant l'amélioration clinique, la mortalité, ou encore la présence du virus au cours du suivi. Les résultats semblent plus encourageants parmi les patients traités le plus précocement (moins de 12 jours après le début des signes de la maladie), avec une mortalité plus faible. Toutefois, ces résultats d'analyse post-hoc doivent être confirmés par la réalisation d'études de plus grande ampleur afin d'évaluer l'intérêt potentiel de ce médicament chez des patients infectés par le COVID-19 et traités précocement.

Les effets indésirables les plus fréquents de ce médicament sont les troubles digestifs (diarrhées) et des troubles lipidiques (hypercholestérolémie, hypertriglycémie). Enfin, il faut rappeler que ce médicament entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses, en particulier avec les médicaments sédatifs utilisés en réanimation. Les concentrations de ce médicament peuvent être mesurées dans le sang pour adapter les posologies utilisées.

En conséquence, la décision de prescrire ce médicament en cas de SARS-CoV-2 doit se faire de façon collégiale, et uniquement lors d'une hospitalisation.



Données Covid-19 en pédiatrie

Docteur Marie-Andrée Bos Thompson – Montpellier

Docteur Geneviève Durrieu – Toulouse

La majorité des données sur le Covid-19 chez l'enfant sont, à ce jour, issues d'études chinoises. La revue *Pediatrics* (2020, doi: 10.1542/peds.2020-0702) a publié récemment une description clinique de 2 143 cas pédiatriques chinois (dont 731 cas confirmés) rapportés entre le 16 janvier et le 8 février 2020. L'âge moyen était de 7 ans. Dans la majorité des cas (n=2 016, 94%), la maladie était asymptomatique à modérée. Un total de 112 cas était évalué comme sévère (détresse respiratoire avec saturation en oxygène <92%). 60% de ces patients avaient moins de 5 ans et 30% moins de 1 an. Parmi les 13 derniers cas considérés comme critiques (SDRA et/ou défaillances d'organe), 7 avait moins de 1 an. Un enfant de 14 ans est décédé. Enfin, les données sur les comorbidités éventuelles des enfants n'étaient pas documentées.

En accord avec l'étude précédente, plusieurs publications (*Pediatr Infect Dis J*, 2020, doi: 10.1097/INF.0000000000002660; *medRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.03.03.20028423; *Lancet Infect Dis*, 2020, doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30236-X) soulignent la rareté des formes sévères de la pathologie chez l'enfant. Les raisons du moindre impact pédiatrique ne sont pas connues. Quelques hypothèses ont été proposées, telles qu'une maturité moindre des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) (possible porte d'entrée du virus dans l'organisme humain) ou une réponse immunitaire renforcée des enfants en raison de leurs multiples contacts avec les infections respiratoires hivernales (*Eur Respir J*, 2020; doi: 10.1183/13993003.00749-2020; *Acta Paediatr.* 2020, doi: 10.1111/apa.15271; *Acta Paediatr.* 2020, doi: 10.1111/apa.15270).

Les manifestations cliniques et biologiques de l'infection à Covid-19 chez l'enfant pourraient se traduire de manière un peu différente de l'adulte : incubation un peu plus longue, présence de toux, fièvre mais aussi œdème pharyngé, marqueurs de l'inflammation élevés mais lymphopénie moins fréquente (*N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMc2005073). Elévation de la procalcitonine, fréquence des co-infections et opacités en verre dépoli au scanner thoracique sont des signes retrouvés chez les patients pédiatriques (*Pediatr Pulmonol.* 2020, doi:10.1002/ppul.24718).

La transmission verticale mère-enfant n'est pas clairement établie (*J Med Virol.* 2020, doi: 10.1002/jmv.25807). Sur 6 patientes enceintes atteintes d'une infection à Covid-19, le liquide amniotique, le sang du cordon, le lait maternel étaient négatifs, mais cet effectif est très faible (Chen H, *The Lancet*, 2020). Plusieurs auteurs rapportent des cas d'infections chez des nouveau-nés (*Transl Pediatr*, 2020, 9, 5; *Med Virol*, 2020, doi: 10.1002/jmv.25740). Trois cas de pneumopathies ont été diagnostiqués, entre J2 et J4, avec des symptômes dès la naissance, sur une série de 33 nouveau-nés dont les mères étaient atteintes par le Covid-19 (Zeng L, *Jama Pediatrics*, 2020, doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878).

Enfin, concernant la prise en charge médicamenteuse du Covid-19, comme chez l'adulte, il n'existe pas de médicaments ayant démontré leur efficacité. Par ailleurs, dans sa revue récente de la littérature, Ludvigsson (*Acta Paediatr.* 2020, doi: 10.1111/apa.15270) n'a identifié aucun essai clinique en cours spécifique à l'enfant.

Psychotropes et Covid-19

Docteurs Alexis Revet et Cécile Conte - Toulouse

La crise sanitaire liée au SARS-CoV-2 et ses répercussions risquent d'engendrer ou de décompenser des troubles psychiatriques, que ce soit en population générale ou dans des populations à risque. D'après les connaissances actuelles, il n'existe pas d'interactions spécifiques entre les psychotropes et le Covid-19. Cependant, il est utile de rappeler quelques notions générales de pharmacologie sur les psychotropes dans le contexte de cette pandémie, notamment concernant les liens entre prise de psychotropes et risque de pneumopathie.

Concernant les antidépresseurs en général, insistons surtout sur le risque d'allongement du QT avec les imipraminiques mais aussi avec le citalopram et l'escitalopram et sur la nécessité d'une surveillance ECG. Rappelons également que l'association entre la chloroquine et le citalopram (ou l'escitalopram) est contre-indiquée à cause de ce risque. Concernant les IRS, rappelons le risque hémorragique de ces médicaments, en particulier lorsqu'ils sont associés aux anticoagulants, à l'aspirine ou aux AINS. Par ailleurs, il faut avoir en tête l'effet sédatif de la miansérine et de la mirtazapine.

Concernant le lithium, il convient de rappeler le risque de syndromes cérébelleux dans un contexte d'hyperthermie, pouvant survenir même lorsque la lithiémie se situe dans la fourchette thérapeutique, qui doit conduire à une diminution voire à un arrêt du lithium en cas de fièvre.

L'effet dépressur respiratoire bien connu des benzodiazépines doit inciter à une grande prudence dans leur utilisation, en particulier en ce qui concerne les benzodiazépines à demi-vie longue (bromazépam ou diazépam par exemple). Si leur prescription est nécessaire, il faudra logiquement préférer les benzodiazépines à demi-vie courte telles que l'oxazépam, le lormétazépam ou

l'alprazolam. De même, il convient d'insister sur le bon usage de ces médicaments en raison des phénomènes de tolérance pharmacologique et de dépendance mais également du risque d'initiation accru dans ce contexte inédit.

Les antipsychotiques ou neuroleptiques sont associés à plusieurs risques dans le contexte du Covid-19, qui doivent parfois conduire à des adaptations posologiques. Le premier risque est l'allongement de l'espace QT et les troubles du rythme cardiaque graves, le risque le plus important étant associé à la prise d'amisulpride, d'halopéridol, de quétiapine et de chlorpromazine. La surveillance ECG est bien entendu nécessaire. Le risque d'hospitalisation lié à une pneumopathie chez les patients traités par neuroleptiques est débattu (*J Clin Psychopharmacol*, 2019, 39(5), 434-440) mais semble plus marqué chez les personnes âgées et exposées à un traitement antipsychotique sur une longue durée (*Curr Drug Saf*, 2020). Sa physiopathologie est complexe et associerait des troubles de la déglutition liés aux effets extrapyramidaux des neuroleptiques et des effets liés à l'action sédatrice et aux effets dépressur de la ventilation pulmonaire. Enfin, les effets métaboliques des réactions inflammatoires parfois massives présentées par les patients Covid-19 peuvent entraîner des déséquilibres plasmatiques des concentrations de neuroleptiques dans le sens de l'augmentation, ce qui doit conduire à des diminutions de posologie, documentées en particulier pour la rispéridone, l'olanzapine et la clozapine (avec nécessité d'une ré-augmentation progressive des posologies en post-infection pour la clozapine).

Rappelons enfin que les associations de psychotropes doivent être limitées au maximum du fait des effets cumulatifs liés à certaines propriétés pharmacologiques communes à plusieurs classes ou sous-classes de psychotropes, par exemple l'action anticholinergique ou atropinique.

Essais cliniques médicamenteux et Covid-19 au CHU de Toulouse

Professeur Agnès Sommet - Toulouse

Afin d'évaluer l'intérêt potentiel de traitements médicamenteux dans la prise en charge de l'infection par SARS-CoV-2 (COVID-19), plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation en France et dans le monde.

Actuellement, deux essais médicamenteux sont en cours au CHU de Toulouse.

Dans une étude européenne, comparative, sans placebo, les patients hospitalisés avec infection respiratoire grave (saturation en oxygène inférieure à 92% ou insuffisance respiratoire aiguë) sont répartis de façon aléatoire en 5 groupes : soins « standards » seuls, ou ajout de remdesivir, ou ajout de lopinavir/ritonavir, ou ajout de lopinavir/rotinavir plus interféron β -1 α , ou ajout d'hydroxychloroquine (HCQ). L'évaluation porte sur le statut clinique à 15 jours, mesuré sur une échelle à 7 points. Ces médicaments ont été choisis comme candidats dans cet essai en raison de leurs effets antiviraux *in vitro*, ainsi que des effets cliniques décrits lors d'infection avec d'autres coronavirus. Des séries de cas ont

été rapportées pour l'utilisation d'HCQ en cas de COVID-19, mais sans preuve suffisante de son efficacité à ce jour.

Le CHU de Toulouse participe à un second essai clinique portant sur l'utilisation d'HCQ chez des patients hospitalisés pour infection à COVID-19, mais atteints de forme moins sévères que dans l'étude précédente. L'évolution clinique est comparée entre deux groupes de patients constitués de façon aléatoire, et recevant soit de l'HCQ, soit du placebo. Il s'agit cette fois d'une étude en double insu, permettant ainsi de minimiser les biais liés à la perception du médicament par les patients et les soignants.

Les résultats de ces études permettront d'apporter des éléments en faveur ou non de l'utilisation de différents médicaments dans l'infection à COVID-19. La vigilance restera de mise pour évaluer les effets indésirables qui découleront de leurs utilisations à plus grande échelle, et chez des patients ne répondant pas tous aux critères d'inclusion des essais cliniques.

Les travers de la recherche clinique en contexte de pandémie

Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

Docteur Pascale Olivier et Professeur Agnès Sommet - Toulouse

Durant cette crise sanitaire, beaucoup ont suivi le discours du Pr Didier Raoult de l'IHU de Marseille affirmant avec certitude l'efficacité de l'hydroxychloroquine (HCQ), en se basant ce que l'on peut qualifier de « mauvaise science ».

Sur le plan méthodologique, les études cliniques sur l'HCQ menées à l'IHU de Marseille sont l'exemple à ne pas suivre. Passons sur la 2^{ème} étude qui n'est tout simplement pas comparative. L'essai clinique comparatif qui porte sur la charge virale de 46 patients (*Gautret et al. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949*) n'est pas randomisé, les groupes ne sont pas comparables (le groupe comparateur est issu uniquement d'autres centres), il n'y a ni placebo, ni aveugle et le critère de jugement n'est pas clinique. Ces faiblesses suffiraient à n'y porter que peu d'attention mais on observe aussi des inclusions à tort (enfants < 12 ans), l'absence d'analyse en intention de traiter (parmi les 6 perdus de vue exclus dans le groupe HCQ, 3 sont passés en réanimation et un est décédé), des mesures de charge virale non centralisées, beaucoup de données manquantes (traitées par imputation simple [LOCF] dans un contexte de charge virale qui « clignotte » au fil des jours) et des discordances entre le protocole (ex. suivi de 14 jours) et les résultats (arrêt à J6). Le tout étant présenté en *pre-print* c'est-à-dire non revu par des pairs (puis finalement publié de manière questionable dans un journal dont le

rédacteur en chef figure parmi les auteurs) et médiatisé avec triomphe par le Pr Raoult sur la plateforme youtube.

On voit plusieurs conséquences néfastes à ces erreurs de méthodes (qui semblent d'ailleurs assumées) : tout d'abord, on a perdu l'occasion d'apporter précocement des éléments de réponse avec un niveau de preuve correct sur la question de l'efficacité de l'HCQ (une étude correcte n'aura pas été beaucoup plus difficile à mener). Faire une mauvaise étude revient finalement à un manque d'éthique. Ensuite, l'immense publicité a entraîné des utilisations d'HCQ sauvages et dangereuses (et pouvant priver les patients traités par HCQ pour d'autres pathologies), certains patients ont même refusé de participer au « vrais » essais cliniques évaluant (entres autres) l'HCQ car ayant des chances de ne pas tomber dans le groupe HCQ. Enfin, un fossé semble s'être creusé entre une part de l'opinion qui fait confiance à un infectiologue de renom et les scientifiques qui attendent des données fiables pour se positionner. Et si l'efficacité de cette molécule est finalement confirmée (ce que tout le monde souhaite), l'image de la recherche clinique et de sa méthode scientifique peinera à s'en relever.

COVID-19 et Système Rénine- Angiotensine -Aldostérone

Docteur François Montastruc - Toulouse

Des données contradictoires ont circulé sur le danger éventuel des médicaments du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone chez les patients COVID-19 +.

Nous proposons à nos lecteurs les conclusions d'un excellent et récent article du N England J Med 2020

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760>

- ⇒ L'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine), une enzyme qui s'oppose physiologiquement à l'activation du RAAS, est le récepteur fonctionnel du SRAS-CoV-2, le virus responsable de la pandémie de Covid-19.
- ⇒ Certaines études précliniques ont suggéré que les inhibiteurs du SRAA (Système Rénine Angiotensine Aldostérone), pourraient augmenter l'expression de l'ACE2, ce qui soulève des inquiétudes quant à leur sécurité chez les patients atteints de Covid-19.
- ⇒ Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si ces observations se traduisent facilement chez l'homme, et aucune étude n'a évalué les effets des inhibiteurs du SRAA dans le Covid-19.
- ⇒ Des essais cliniques sont en cours pour tester la sécurité et l'efficacité des modulateurs du SRAA,

notamment l'ACE2 humaine recombinante et l'antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, le losartan dans le Covid-19.

- ⇒ Le retrait brutal des inhibiteurs du SRAA chez les patients à haut risque, y compris ceux qui souffrent d'insuffisance cardiaque ou ont eu un infarctus du myocarde, peut entraîner une instabilité clinique et des effets néfastes sur la santé.
- ⇒ En attendant de disposer de données supplémentaires, nous pensons que les inhibiteurs du SRAA devraient être maintenus chez les patients dont l'état est stable et qui sont à risque, en cours d'évaluation ou avec Covid-19

NDLR : Vous pouvez aussi retrouver des données plus détaillées sur le site de la revue Therapies <https://www.em-consulte.com/revue/THERAP/presentation/therapies>

Même en insu et randomisé, l'essai clinique chinois en faveur de l'hydroxychloroquine n'est pas la panacée

Docteur Pascale Olivier et Professeur Agnès Sommet - Toulouse
Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

Les résultats d'un essai clinique randomisé, comparatif, en double-insu réalisé dans un hôpital chinois de la province de Wuhan ont été pré-publiés le 30 mars 2020 sans révision par les pairs (*Chen et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. MedRxIV, 30 mars 2020*). Les objectifs étaient d'évaluer l'efficacité de l'hydroxychloroquine (HCQ) chez 62 patients COVID-19 confirmés et présentant des signes de pneumonie à l'imagerie sans signes marqués de désaturation en oxygène. Les patients étaient répartis aléatoirement en 2 groupes pour recevoir soit des soins « standards » seuls soit associés à l'HCQ (200 mgx2/jour pendant 5 jours). Les critères de jugements (CJ) étaient le délai jusqu'à la guérison clinique et l'évolution radiologique. La guérison clinique était définie comme le retour à une température corporelle normale et la résolution de la toux, sur plus de 72 h. L'évolution de la pneumonie était classifiée comme exacerbée, inchangée ou améliorée basée sur l'observation des imageries pulmonaires.

Les résultats suggèrent que l'HCQ accélérerait modestement la disparition des symptômes (en moyenne, 1 jour de moins de fièvre et de toux sur 3 jours de symptômes) et améliorerait les signes radiologiques. Cette prise en charge préviendrait une progression vers des formes plus graves : les 4 patients ayant progressé vers une forme clinique sévère étaient tous dans le groupe contrôle.

Malgré sa méthodologie apparemment acceptable (randomisation, comparative, insu annoncé), **certaines interrogations ou limites méritent d'être soulevées :**

- faible nombre de patients et étude réalisée sur un seul centre chinois : insuffisant pour généraliser cette prise en charge à très grande échelle
- inclusion seulement de patients atteints de formes peu sévères
- doute important sur l'aveugle annoncé mais dont les modalités ne sont absolument pas détaillées. L'utilisation d'un placebo n'est pas mentionnée, ce qui est pourtant indispensable à l'aveugle. Les différents soins « standards » administrés (oxygénothérapie, antiviraux, +/- antibiotiques, +/- corticothérapie) et la répartition de leur

utilisation entre les groupes, ne sont pas expliqués. En l'absence de double aveugle, on ne peut pas déterminer si les différences observées peuvent être attribuées à l'effet seul de l'HCQ ou si les soins « standards » reçus auraient joué un rôle dans l'évolution clinique observée. Il n'est également pas précisé si l'évaluation radiologique a été réalisée en insu.

- CJ multiples non hiérarchisés, assez « subjectifs » même si cliniques, notamment « le délai jusqu'à la résolution clinique » (toux évaluée selon la déclaration du patient). Bien que statistiquement significative, l'analyse de ces différences sur ces CJ n'a porté que sur le sous-groupe de patients présentant ces deux symptômes (37 à 39 sur les 62 inclus). La comparabilité des groupes n'est plus garantie et la pertinence clinique de ces bénéfices est incertaine.

- Incohérences majeures sur le design de l'étude entre l'article lui-même et le protocole enregistré sur le registre des essais cliniques chinois : l'article décrit un essai parallèle comparant un groupe HCQ versus un groupe contrôle où le délai jusqu'à guérison clinique était le critère principal et où le nombre d'inclus était de 62 patients. Le registre d'essais chinois décrit cependant un essai parallèle avec 2 doses différentes d'HCQ vs contrôle (« comprimé d'amidon »), où les CJ sont biologiques (critères impliquant un dosage de lymphocytes T et d'acide nucléique viral) et la taille prévue de l'échantillon était de 300 patients. Le design a-t-il été changé en cours de temps ? Pourquoi ces différences ?

Malgré des résultats modestes mais encourageants, la pertinence clinique de ces résultats reste insuffisante. Rappelons qu'actuellement, aucun résultat d'essai clinique ne permet de recommander l'utilisation de l'HCQ chez les patients COVID-19 confirmés dont les signes cliniques n'exigent pas une hospitalisation, encore moins chez des cas de COVID-19 « suspectés ».

Pharmacologie Sociale

L'Europe désunie face au COVID et prise d'AINS ?

Docteur Haleh Bagheri - Toulouse

Après la communication de la France sur la prise des Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) dans un contexte de COVID, l'Agence Européenne du Médicament a communiqué pour signaler le manque de preuves sur le sujet tout en rappelant les principes de précaution par rapport à la balance bénéfiques/risques de chaque médicament utilisé contre la fièvre (paracétamol, AINS,...).

L'EMA a déclaré avoir pris connaissance des résultats de l'enquête de pharmacovigilance française sur le risque de la prise d'ibuprofène et du kétoprofène dans un contexte d'infection respiratoire ou cutanée (réalisé en 2019) et des modifications des Résumés des Caractéristiques des Produits (AINS) avec informations nécessaires de mise en garde sur le risque éventuel d'aggravation infectieuse.

Ceci montre encore une fois, en particulier dans une situation aigue, les difficultés d'uniformisation des informations liées au médicament au niveau des pays européens, reflétant aussi les difficultés d'union au niveau socio-politique.



Dans l'après crise sanitaire Covid19, est-ce qu'il sera encore utopique d'envisager une « option publique » pour la recherche et la production de médicaments ?

Docteurs Cécile Conte et Fabien Despas - Toulouse

Dans le contexte « singulier » de crise COVID19, nous basculons dans la surenchère/compétition pour l'achat des produits de Santé. Les masques, les respirateurs font l'actualité quotidienne, mais les enjeux stratégiques sur les médicaments demeurent et vont perdurer au premier plan.

Nous vivons en ce moment de fortes tensions sur les capacités de production, de conditionnement et d'acheminement des médicaments indispensables à l'exercice de l'anesthésie-réanimation. Ces tensions vont être récurrentes, mais avec des médicaments différents. En effet, si nous sommes actuellement à l'étape de l'évaluation/identification des médicaments efficaces pour le traitement des complications de cette infection à COVID19, nous allons vivre ensuite des tensions extrêmes pour les capacités de production, de conditionnement et d'acheminement des médicaments qui seront reconnus efficaces. Puis, viendra ensuite le tour des médicaments visant à prévenir l'infection au virus (notamment vaccins) avec les mêmes contraintes.

Dans ces situations où le manque de certains médicaments est cruel, il est possible de se poser la question de la capacité de certains états à nationaliser des chaînes de production de médicaments afin de pouvoir répondre immédiatement à des besoins sanitaires aigus.

La question de la nationalisation d'une activité de développement et production pharmaceutique a été posée avant même la réelle prise de conscience européenne de cette crise sanitaire (*BMJ 2020;368:m769 doi: 10.1136/bmj.m769 ; 4*

Mars 2020). Ces échanges ont opposé : Marianna Mazzucato et Henry Lishi Li (économistes, chercheurs de l'Institut for Innovation and Public Purpose à University College of London) à Ara Darzi (professeur de chirurgie et co-directeur de l'Institute of Global Health Innovation de l'Imperial College de Londres). Le débat a souligné le rôle crucial de l'industrie pharmaceutique dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments. Cependant, les auteurs montrent un décalage avec l'intérêt public général notamment en lien avec les enjeux financiers colossaux et les nécessaires besoins du retour sur investissement des industriels.

Ainsi, les constats suivants ont été dressés : la recherche est principalement centrée sur la mise au point de blockbusters au détriment d'autres médicaments, avec l'objectif d'obtention de prix élevés et généralement une fabrication délocalisée. Ils évoquent ainsi une vision à court terme de l'industrie pharmaceutique. C'est pourquoi, ils estiment que l'Etat devrait jouer un plus grand rôle dans le processus de recherche et d'innovation pharmacologique. Pour cela, ils soulignent que l'Etat pourrait intervenir en dirigeant l'innovation, en étant équitable sur les prix, en fixant les conditions de réinvestissement et en sauvegardant l'approvisionnement des médicaments. Ils dénoncent également un non-retour sur investissement du secteur public qui investit sur les mécanismes physiopathologiques, l'identification de nouvelles voies de mécanisme d'action et parfois sur les premières étapes du développement des médicaments comme nous pouvons le voir actuellement

dans la recherche sur le Covid19. Les auteurs défendent une "option publique" avec des médicaments fournis par le gouvernement et accessibles à tous, à un prix fixé et raisonné en parallèle des médicaments proposés par le secteur privé. L'idée d'assurer la fabrication de certains médicaments

anciens par une entité publique fait parfois son chemin, mais est-ce envisageable sur une plus grande échelle ? La question reste en suspens, mais fera certainement partie des analyses et des débats de l'après crise.

Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Retour d'expérience précoce du Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'hydroxychloroquine plasmatique dans le traitement des infections sévères par COVID-19.

Etienne Mondesert - Interne - Montpellier

et toute l'équipe du Suivi Thérapeutique Pharmacologique du CHU de Montpellier

Nous présentons un premier retour d'expérience sur le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de l'hydroxychloroquine (c'est-à-dire l'interprétation du dosage de sa concentration plasmatique) pour les patients hospitalisés au CHU de Montpellier et son GHT. L'hydroxychloroquine a été introduite dans l'arsenal thérapeutique du CHU de Montpellier le 24/03/2020 pour les formes d'infection au COVID19 nécessitant une hospitalisation en médecine ou en réanimation. Le protocole d'administration retenu sur 10 jours était d'une dose de charge de 600 mg le premier jour suivi d'une posologie d'entretien de 200 mg 3 fois par jour pour tenir compte de la difficulté d'administration des comprimés broyés dans les sondes naso-gastriques. La surveillance clinico-biologique comprenait la réalisation d'ECG réguliers avant traitement puis à J1, J3, J6 et J9, la surveillance des électrolytes sanguins ainsi que le recours au STP de l'hydroxychloroquine avec mesure de la concentration résiduelle (dosage réalisé juste avant la prise suivante) à H48 puis toutes les 48h si possible. Les dosages étaient réalisés par chromatographie les lundi, mercredi et vendredi lors de la montée en charge. Les cibles étaient celles des recommandations du groupe STP de la SFPT mises à jour (cible plasmatique minimum > 100 ng/ml) [1].

Au total 54 dosages ont été réalisés entre le 26/03/2020 et le 07/04/2020 pour 38 patients non inclus dans des protocoles d'essai cliniques. Sept patients étaient hospitalisés en service de médecine, 27 en réanimation (3 sites) et 4 patients étaient hospitalisés dans des établissements du GHT. Dix patients de réanimation ont bénéficié de 2 dosages, trois de 3 dosages (dosages réalisés à 2 ou 3 jours d'intervalle du précédent).

26 % des premiers points de STP (10 dosages) étaient inférieurs à la cible de 100 ng/ml (8% inférieurs à 50 ng/ml),

plus précisément 30 % pour les patients de médecine, 22% pour les patients de réanimation, 50 % pour les patients extérieurs. Tous les patients atteignaient en revanche la cible lors du second dosage après adaptation de posologie le cas échéant. La concentration maximale observée sur cette série est de 792 ng/ml (médiane de 157 ng/ml).

Le facteur d'accumulation (concentration plasmatique du jour / concentration précédente à J-2 ou J-3) est variable avec des fortes variabilités inter- et intra-individuelles (patients de réanimation) : médiane de 2,3, maximum de 4,8 mais 4 patients avaient des facteurs d'accumulation inférieurs à 1. A ce jour aucun patient n'a atteint le seuil de toxicité retenu de 1000 ng/ml.

Ce premier retour d'expérience permet déjà de dégager des premiers enseignements. Même si la pertinence des cibles recommandées restent à être consolidée, le STP met en évidence un risque de sous-exposition initial chez un patient sur cinq voire un patient sur deux selon les centres et les protocoles. Une dose de charge supérieure à 600 mg, par exemple 800 mg du protocole Discovery, semble justifiée. Un traitement d'entretien de 600 mg/j paraît ensuite satisfaisant. Il existe par ailleurs une forte variabilité inter- et intra-individuelle en terme de facteurs d'accumulation chez les patients de réanimation avec en particulier un risque de sur- et sous-exposition dans la durée dont les facteurs de variabilité sont à documenter (dialyse et résorption notamment). L'intérêt d'un STP à H48 et ensuite au moins bi-hebdomadaire est donc confirmé par cette courte série chez tous les patients, en réanimation mais également en médecine.

[1] Site : https://sfpt-fr.org/images/documents/STP/Recommandations_STP_ANRS_AC43_Pharmacologie_v2_26_03_20.pdf consulté le 08/04/2020.



Addictovigilance

Médicaments de substitution aux opiacés et options de protocole thérapeutique Covid : bilan des risques d'interactions pharmacologiques

Céline Eiden, Hélène Peyrière - Centre d'Addictovigilance - Montpellier

Pour donner suite aux différentes demandes d'avis pharmaco-addictologique concernant la prise en charge de patients sous médicaments de substitution aux opiacés (MSO) Covid+ et traités par une des différentes options du protocole thérapeutique Covid, nous avons réalisé une petite synthèse des risques d'interactions pharmacologiques.

- Tout d'abord, les MSO (Méthadone, Buprénorphine haut-dosage (BHD)) ne présentent pas de risque potentiel d'aggraver les symptômes liés à la maladie Covid (site <https://www.covid19-medicaments.com/>). La recommandation est de ne pas les arrêter sans avis

médical. Selon la gravité de l'atteinte pulmonaire et le risque de dépression respiratoire les professionnels de santé évalueront le rapport bénéfice/risque concernant leur maintien.

- Concernant les risques d'interactions potentielles lors de la co-administration des MSO avec une des différentes options thérapeutiques Covid (recommandations HSCP, <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>), le tableau ci-dessous permet de résumer rapidement les risques.

Risque d'interactions Pharmacocinétiques (PK) et Pharmacodynamiques (PD) décrites (Source Thériaque et littérature)

Options thérapeutiques Covid selon le HSCP	Méthadone	BHD	Suboxone© BHD/naloxone
KALETRA (lopinavir/ritonavir)	PK : Induction enzymatique, risque de diminution des concentrations de méthadone par le ritonavir : adaptation des posologies en fonction des signes de manque éventuels (possibilité de fractionner)	PK : Inhibition enzymatique du CYP3A4, augmentation des concentrations de BHD, risque de majoration des effets indésirables de la BHD. Pas de recommandation sur l'adaptation de posologie.	PK : Inhibition enzymatique du CYP3A4, augmentation des concentrations de BHD, risque de majoration des effets indésirables de la BHD
		Augmentation de l'intervalle QT décrit avec l'association buprénorphine/naloxone <i>(Baker J et al. Effect of Buprenorphine and Antiretroviral Agents on the QT Interval in Opioid-Dependent Patients Ann Pharmacother, 2006, 40, 392-6.)</i>	
	PD : Pas d'interaction cliniquement significative décrite	PD : Pas d'interaction cliniquement significative décrite	
Plaquenil (hydroxychloroquine)	PK : Pas d'interaction cliniquement significative décrite PD : Attention association de substances susceptibles d'induire des torsades de pointes. Réaliser un ECG de contrôle du QT avant d'associer les deux médicaments. Surveiller	PK : Pas d'interaction cliniquement significative décrite PD : Pas d'interaction cliniquement significative décrite	PK : Pas d'interaction cliniquement significative décrite PD : Pas d'interaction cliniquement significative décrite

N'hésitez pas à contacter vos centres d'Addictovigilance pour toute question sur les médicaments et substances psychoactives, ou pour toute déclaration de cas d'abus ou de pharmacodépendance

Exposition à la méthadone chez des sujets naïfs en opioïdes : risques liés au confinement et rappel de l'intérêt de la naloxone

Docteurs Camille Ponté et Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes mu indiqué dans la substitution de la dépendance aux opioïdes. En France, elle est la substance la plus fréquemment retrouvée au cours des dix dernières années lors de l'analyse toxicologique des décès liés à un usage abusif de substances psychoactives (Enquête d'Addictovigilance DRAMES). La période de confinement que nous vivons actuellement, incite à rappeler les risques liés à l'exposition à ce médicament chez des sujets naïfs aux opioïdes : les enfants et l'entourage non traité par méthadone. Rappelons que la dose potentiellement létale d'une ingestion de méthadone chez une personne n'ayant jamais consommé d'opioïdes est estimée à 1 mg/kg.

Depuis la mise sur le marché de la méthadone, plusieurs cas graves d'ingestions accidentelles y compris des décès ont été rapportés chez des enfants, qui ont pu trouver des gélules sorties de leur blister ou des flacons de sirop laissés ouverts. Aussi, il convient de conserver les médicaments contenant de la méthadone hors de portée et de vue des enfants et de ne pas déconditionner les gélules ou ouvrir le flacon à l'avance.

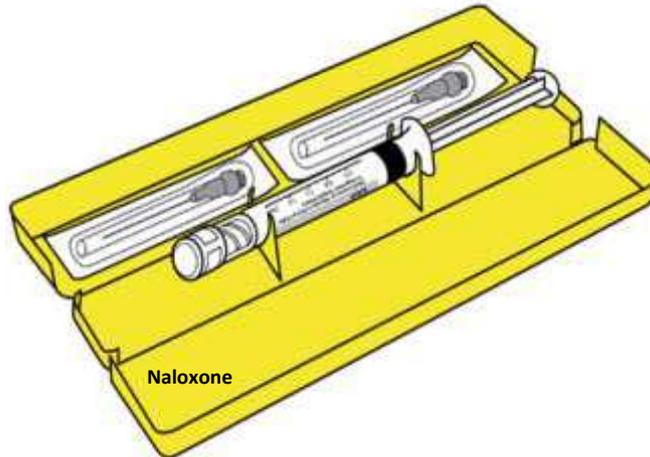
Une notification récente rapportée au centre d'addictovigilance de Toulouse illustre ce risque dans le contexte actuel du confinement. Il s'agit d'une jeune femme

naïve d'opiacés ayant ingéré à visée anxiolytique un flacon de méthadone appartenant à son conjoint. Elle a présenté un surdosage opioïde (coma, dépression respiratoire et myosis) compliqué d'une insuffisance rénale aiguë et d'une cytolysé hépatique. Durant son hospitalisation, l'évolution a été favorable sous naloxone. La naloxone est un antagoniste des

récepteurs opioïdes mu, delta et kappa. Administrée conjointement à des agonistes opioïdes elle inhibe leurs effets pharmacologiques. Il s'agit, entre autre, d'un traitement d'urgence de la dépression respiratoire liée au surdosage d'opioïde (BIP31.fr 2019, 26, 12; BIP31.fr 2019, 26,35).

Depuis juin 2019, les pharmacies d'officine peuvent délivrer une forme injectable intramusculaire de naloxone (Prenoxad®). Prenoxad® est en prescription médicale facultative, remboursé à 65% par l'assurance maladie

sur prescription et également agréé aux collectivités. Son prix public s'élève à 23,16 euros. Des informations concernant le bon usage de ce médicament sont disponibles sur le lien suivant www.prenoxad.fr/. La plupart des opioïdes ayant une durée d'action plus longue que la naloxone, son effet peut disparaître avant que l'opioïde n'ait été éliminé de l'organisme, et des doses supplémentaires peuvent être nécessaires. Ainsi, l'administration de naloxone (Prenoxad®) ne dispense pas de contacter les services d'urgence (15) pour qu'elle soit poursuivie par des soins médicaux (Thérapie 2018,73, 511).



Médicaments & Reproduction

Chloroquine, hydroxychloroquine et grossesse en période de Covid-19: que sait-on ?

Docteurs Isabelle Lacroix et Christine Damase-Michel - Toulouse

On dispose de davantage de données avec la *chloroquine*, médicament ancien largement utilisé en population générale comme antipaludéen. Pour l'*hydroxychloroquine*, pour l'instant réservée à certaines maladies auto-immunes telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde, l'évaluation est plus limitée.

Concernant la *chloroquine*, trois études incluant au total un peu plus de 1000 femmes exposées au 1^{er} trimestre de leur grossesse n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque tératogène, de mort *in utero* ou de petits poids de naissance.

Pour l'*hydroxychloroquine*, plusieurs méta-analyses ont

rapporté des données plutôt rassurantes quant au risque tératogène, d'interruption de grossesse et de prématurité. Néanmoins, ces données sont à interpréter avec prudence car les études incluses dans ces méta-analyses concernent de petits effectifs et sont souvent observationnelles.

En raison des effets oculaires de la *chloroquine* et de l'*hydroxychloroquine*, (microphthalmies et anophthalmies rapportées à fortes doses lors d'expositions prénatales chez l'animal et du risque d'atteinte rétinienne parfois irréversible chez les patients traités (le plus souvent pendant plusieurs années), des travaux se sont intéressés au risque potentiel d'exposition prénatale à ces médicaments sur le



développement de l'œil. Deux cas de dégénérescence rétinienne et 1 cas d'anomalie oculaire après exposition in utero à la *chloroquine* ont été publiés. Mais, deux revues, incluant au total près de 800 enfants exposés in utero à la *chloroquine* ou l'*hydroxychloroquine*, n'ont pas mis en évidence de sur-risque d'anomalies oculaires.

Les données humaines sur les risques encourus lors d'une exposition prénatale à la *chloroquine* et l'*hydroxychloroquine* sont donc plutôt rassurantes dans les indications de leurs AMM. Davantage de données et de recul existent avec la *chloroquine*. Dans d'autres situations (autres posologies, autre durée de traitement), leur balance bénéfice/risque n'est pas établie. Ces médicaments ont des effets

indésirables, oculaires (et un risque rare pour le fœtus ne peut être complètement exclu), mais aussi cardiaques (ce sont des dérivés de la quinidine) et il convient de rester vigilant. *L'utilisation de ces médicaments chez la femme enceinte ne doit donc être envisagée que si le bénéfice le justifie c'est à dire en cas de sévérité de la pathologie maternelle.* En cas d'exposition en cours de grossesse, par précaution, une surveillance échographique minutieuse, une vigilance accrue à la naissance (surtout en cas de prématurité) et un suivi ophtalmologique de l'enfant peuvent être proposés.

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs de BIP Occitanie certifient que leurs textes sont rédigés en toute indépendance, sans conflit ni lien d'intérêt.

IMPORTANT: Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr en indiquant votre spécialité.

Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 10.00€ (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'institut d'hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules Guesdes, 31 000 Toulouse.

Rédacteur en chef : Jean-Louis Montastruc
Composition et mise en page : Nathalie Troislouche
Courriel : nathalie.troislouche@univ-tlse3.fr

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV) ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le Centre de Pharmacovigilance est une unité clinique de :

- Diagnostic et prise en charge des Effets Indésirables Médicamenteux,
- Informations indépendantes sur les Effets Indésirables Médicamenteux,
- Optimisation du « Bon usage du médicament » en général et chez les sujets à risques en particulier.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable médicamenteux grave, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent obligatoirement être notifiés à votre CRPV.

L'Ordonnance de BIP Occitanie

Les ordonnances de BIP Occitanie...en DCI comme il se doit!

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

En cette période de pandémie, vous êtes appelé par l'épouse de Monsieur G, 67 ans, que vous suivez depuis longtemps pour fibrillation auriculaire paroxystique, état dépressif chronique et hypertension artérielle bien équilibrée. Il est traité par paroxétine, amiodarone, apixaban, hydrochlorothiazide et amlodipine. Monsieur G a présenté deux chutes avec perte de connaissance, durant 2 à 3 minutes, vous dit-elle, le premier vers 9h30 hier matin et le second ce jour à 11h30.

Pendant que vous interrogez son épouse, celle-ci vous indique que son mari consommait depuis 8 jours « les médicaments conseillés par les marseillais, qu'il avait acheté dès le début de la pandémie, car il était très inquiet ».

- Quelle est votre première hypothèse diagnostic ?
- Que faites vous ?



L'Ordonnance de BIP Occitanie:

Réponses aux questions



Le tableau présenté par Monsieur G pose le problème de chutes chez un patient polymédiqué. Vous ne pensez pas qu'il puisse s'agir d'hypoglycémie ou d'hypotension orthostatique, car vous savez Monsieur G et son épouse très scrupuleux sur leur régime alimentaire et la prise très régulièrement des médicaments sans omission. Vous évoquez alors une cause médicamenteuse (« et si c'était le médicament ? », Le réflexe iatrogène) et ce d'autant plus que des médicaments récents ont été rajoutés en automédication par le patient.

Vous évoquez donc un **trouble du rythme**, qu'il faudrait confirmer par une analyse Holter ECG, conséquence de l'allongement du QT ce qui peut entraîner des torsades de pointe et des tachycardies ventriculaires avec mort subite.

Chez Monsieur G, il existe **6 raisons pharmacologiques** pour expliquer le danger de cette association :

1. l'hydroxychloroquine par elle-même (même seule) peut entraîner une augmentation du QT (c'est un médicament dérivé chimique de la quinine et de la quinidine dont on connaît bien le risque d'induction de troubles du rythme) ;
2. l'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides. On sait que ces macrolides sont à risque d'augmentation du QT, même lorsqu'ils sont utilisés seuls ;
3. l'azithromycine, en tant que macrolide, est également un inhibiteur enzymatique, notamment du cytochrome 3A4 qui dégrade, au moins en partie, l'hydroxychloroquine : il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques d'hydroxychloroquine lors de cette association médicamenteuse ;
4. l'hydroxyde chloroquine est un médicament à marge thérapeutique très étroite, la dose toxique (et rapidement mortelle en 2-3 jours) n'étant pas loin de la dose efficace. À cet égard, il convient de préciser que les doses proposées par l'équipe marseillaise sont au minimum trois fois plus élevées que les doses utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé ;
5. les patients porteurs du COVID 19 présentent une hypokaliémie ou une tendance à l'hypokaliémie (en raison de l'interférence entre le virus et les sites récepteurs à l'angiotensine II) : on sait que l'hypokaliémie est un facteur de risque majeur de troubles du rythme cardiaque. Monsieur G reçoit de plus l'hydrochlorothiazide, diurétique hypokaliémiant ;
6. monsieur G est âgé de 67 ans : de manière physiologique et obligatoire, son âge prédispose aux anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire.

Il convient de rappeler que les essais cliniques n'ont pas mis en évidence, **à ce jour, une quelconque efficacité clinique de l'hydroxychloroquine** (seule ou en association avec l'azithromycine) dans le cadre du COVID 19.

Il est possible de mentionner que **6 grandes classes médicamenteuses sont bien connues pour allonger le QT**. Il convient de **ne pas les associer** à l'hydroxychloroquine (seule ou associée à l'azithromycine).

1. *des psychotropes*, et notamment
 - a. les neuroleptiques (antipsychotiques) : tous
 - b. certains antidépresseurs, 2 IRS (citalopram, escitalopram mais pas les autres) et les imipraminiques
 - c. la méthadone
2. *tous les antiarythmiques*, y compris l'amiodarone Cordarone®
3. *les antiémétiques* : métoclopramide Primperan®, metopimazine Vogalene®, domperidone Motilium®, Peridys®...
4. *les fluoroquinolones*, et tout spécialement la moxifloxacine Izilox®
5. *les macrolides*, quelque soit la voie d'administration (per os, IV), y compris la spiramycine
6. et bien sûr, les *antipaludiques* : halofantrine, méfloquine...

Cette observation est, malheureusement, une illustration supplémentaire du **danger de l'automédication** incontrôlée.

En pratique, vous décidez :

1. d'hospitaliser le patient,
2. d'arrêter hydroxychloroquine et l'azithromycine,
3. de déclarer cet effet indésirable « grave » (et potentiellement mortel) à votre Centre de PharmacoVigilance CRPV.