

# PaSAuRA

Le Bulletin des Centres de Pharmacovigilance  
de la région Auvergne-Rhône-Alpes

N°1 - Avril 2020



## Numéro spécial COVID-19

### Sommaire

#### Dossier spécial

Médicaments et COVID-19 : un site d'information grand public dédié pour favoriser le bon usage ..... 3

#### Chloroquine/Hydroxychloroquine

Quelle surveillance cardiaque ? ..... 6

Quels risques chez la femme enceinte ? ..... 7

#### Décodeur

IEC - ARAlI et infections à COVID-19 ..... 8

Alertes et informations des Autorités de santé ..... 9

Chers lecteurs,

En cette fin de premier trimestre 2020, nous avons programmé le lancement d'un nouveau bulletin, issu d'un travail collaboratif entre les 7 centres de pharmacosurveillance de la région Auvergne-Rhône-Alpes : **PaSAuRA** (*PharmacoSurveillance Auvergne-Rhône-Alpes*).

Cependant, la crise sanitaire que nous traversons actuellement soulève de nombreuses questions pharmacologiques, concernant notamment l'impact de certains médicaments sur le risque de contracter une infection par COVID-19 ou de développer une forme sévère. Nous avons donc décidé de différer la diffusion du premier numéro, rédigé avant l'épidémie de COVID-19, pour vous proposer un « numéro spécial », visant à vous apporter une information scientifique validée et fiable sur le bon usage du médicament dans ce contexte exceptionnel.

Nous vous proposons ainsi dans ce numéro : un dossier spécial « Médicaments et COVID-19 », reprenant les principales questions posées par le grand public au cours des dernières semaines et les réponses apportées par un comité scientifique composé de pharmacologues et thérapeutes français ; une rubrique dédiée à la chloroquine et son dérivé l'hydroxychloroquine (surveillance cardiaque, évaluation chez la femme enceinte) ; les dernières alertes de l'ANSM en lien avec l'épidémie de COVID-19 ; et un décodeur d'infos portant sur les préoccupations actuelles entre IEC/sartans et infection à COVID-19.

Les données scientifiques évoluant rapidement, nous vous invitons à consulter régulièrement les sites Internet du Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - RFCRPV (<https://www.rfcrpv.fr/>) et de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique - SFPT (<https://sfpt-fr.org/>) afin d'obtenir une information actualisée sur le bon usage du médicament.

Nous souhaitons enfin témoigner tout notre soutien à l'ensemble des professionnels de santé en première ligne dans la gestion de cette crise sanitaire.

Le comité de rédaction du bulletin.

Florelle Bellet, Thierry Vial, Chouki Chenaf et Charles Khouri

## Médicaments et COVID-19 : un site d'information grand public dédié pour favoriser le bon usage

Dans le contexte actuel d'épidémie de COVID-19, nombre de patients et professionnels de santé s'interrogent sur les **risques potentiels liés à l'utilisation chronique ou ponctuelle de certains médicaments** (facteur favorisant/aggravant l'infection virale elle-même ou le risque de surinfection bactérienne ?) ; ou, à l'inverse, sur **leurs éventuels effets bénéfiques** (préventifs et/ou thérapeutiques).

La **Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT)**, en partenariat avec le **Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV)**, le **Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET)** et le **Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM)**, a mis en place un système d'information grand public interactif recensant des questions-réponses sur le médicament dans le cadre de l'épidémie COVID-19 : <https://sfpt-fr.org/covid19>. Ce dispositif, qui vise à **favoriser le bon usage du médicament**, fournit pour chaque question une **réponse précise et actualisée par un comité scientifique** (lien vers les avis disponibles des agences sanitaires, de l'OMS, de sociétés savantes, ou, en leur absence, vers des consensus d'experts).

Nous vous proposons dans ce dossier spécial une **sélection des questions les plus fréquemment consultées sur le site <https://sfpt-fr.org/covid19>**, assorties de leur réponse.

### AINS/aspirine et COVID-19

*Je prends ou souhaite prendre un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour la fièvre, la toux ou les myalgies, que dois-je faire ?*

« La réponse à cette question est issue de recommandations. **Il est préférable de ne pas le prendre ou, si vous l'avez commencé, de l'arrêter.** En effet, en cas de fièvre, la toux et les myalgies peuvent être les signes d'une infection. Or il ne faut pas prendre d'AINS en cas d'infection virale notamment avec atteinte de bronches (comme la grippe et par extension le COVID 19). Une synthèse nationale récente de pharmacovigilance a montré que dans les situations qui exposent à un risque de surinfection bactérienne, comme certaines infections virales, ces médicaments étaient associés à une **majoration du risque de complications bactériennes graves**, nécessitant une prise en charge hospitalière, voire en réanimation, et ce quel que soit l'âge, même chez des patients jeunes en bonne santé, sans facteur de risque ni autre maladie associée. **Si vous prenez un AINS pour une maladie chronique, ne l'arrêtez pas de vous-même car vous risquez d'aggraver votre maladie. Demandez conseil à votre médecin.** »

Référence :

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>.

[Dernière mise à jour le 26 mars 2020.](#)

*J'ai des migraines, une algie vasculaire de la face, une névralgie d'Arnold... Puis-je prendre un anti-inflammatoire en cas de crise ?*

« La réponse à cette question fait l'objet de recommandations des sociétés savantes et d'un consensus d'experts. **En l'absence de symptôme d'infection virale respiratoire poursuivez votre traitement de crise habituel en privilégiant les triptans et en limitant les AINS aux crises sévères rebelles aux triptans pris seuls.** Les antalgiques (paracétamol ou antalgiques opiacés) peuvent être utilisés si besoin. **En cas de symptômes d'infection virale respiratoire** (fièvre, toux, difficultés respiratoire, rhinite, angine) : **stopper tous les AINS jusqu'à la guérison.** Si une crise de migraine survient, elle devra être traitée par triptans et/ou antalgiques. Néanmoins, d'après le consensus d'experts, le 1<sup>er</sup> élément à prendre en compte est d'être attentif à la nature de vos symptômes. En effet, **les 1<sup>ers</sup> signes d'infection du coronavirus peuvent être confondus avec une crise migraineuse. La solution la plus sûre est donc d'éviter la prise d'AINS dans ce contexte épidémique et de privilégier la prise de paracétamol pour les crises peu sévères et de triptans pour les crises sévères.** Attention : assurez-vous également que vos traitements de crises ne contiennent pas d'aspirine/acide acétylsalicylique, déconseillée à dose anti-inflammatoire ( $\geq 1$  g/j) dans ce contexte d'épidémie au coronavirus. »

Références :

Société Française d'étude des migraines et des céphalées  
Société de Neurologie

[Dernière mise à jour le 31 mars 2020.](#)

*Je prends de l'aspirine dans les suites d'un problème de circulation du sang (infarctus, attaque cérébrale, artérite des membres inférieures...), dois-je l'arrêter ?*

« La réponse à cette question est issue d'un consensus d'experts. **Non, il faut poursuivre l'aspirine pour éviter le**

**risque d'évènements cardiovasculaires** (infarctus, AVC, artérite des membres inférieurs, stent ...), ce risque semblant augmenter en période d'épidémie virale. **La dose d'aspirine utilisée pour éviter un évènement cardiovasculaire est très inférieure aux doses utilisées pour l'effet anti-inflammatoire.** »

[Dernière mise à jour le 26 mars 2020.](#)

***Je suis enceinte sous aspirine pour une pré-éclampsie, dois-je arrêter ?***

« **Non, il ne faut pas arrêter la prise d'aspirine prescrite durant la grossesse pour la prévention de la pré-éclampsie ou en prévision d'une grossesse pour prévenir le risque de fausse couche.** La dose d'aspirine utilisée dans ces situations est **faible** (entre 75 et 150 mg/j) et **sans activité anti-inflammatoire**. Par contre, l'aspirine à dose élevée (à partir d'1g/prise) est à éviter car peut aggraver une infection. Ces recommandations sont communes avec celles du Collège National de Gynécologie Obstétrique Français. Attention, il faut bien distinguer cette prescription d'un autre problème : à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée), la prise d'aspirine à forte dose, tout comme la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien (ibuprofène, diclofénac, etc.), est strictement contre-indiquée, même en dehors du contexte du CoVID-19, quelle que soit la durée du traitement (même en prise unique) ou la voie d'administration. Ces recommandations sont basées sur celles de l'ANSM. »

**Références :**

[http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/apercu?path=AVIS%2BD%2BEXPERTS%252FRPC\\_preeclampsie\\_fr\\_BM2.pdf&i=444](http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/apercu?path=AVIS%2BD%2BEXPERTS%252FRPC_preeclampsie_fr_BM2.pdf&i=444)  
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-Jamais-d-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-grossesse-Point-d-Information>

[Dernière mise à jour le 26 mars 2020.](#)

**Aspirine : distinguer les doses anti-inflammatoires des faibles doses !**

## Corticoïdes et COVID-19

***Je prends un corticoïde qui m'a été prescrit pour une maladie chronique. Dois-je l'arrêter ?***

« C'est une question qui a fait l'objet de recommandations par plusieurs sociétés savantes. **Ces médicaments, pris de façon chronique notamment pour une maladie auto-immune (rénale...) ou inflammatoire (rhumatismale...), ne doivent pas être arrêtés de votre propre initiative.** En effet, tout arrêt injustifié du traitement pourrait entraîner une rechute de votre maladie et compliquer votre prise en charge dans le contexte actuel. Compte tenu de votre fragilité, il est indispensable d'adopter les mesures préventives recommandées (gestes barrières et confinement au domicile autant que possible). En cas de signes évocateurs d'infection (fièvre, toux, courbatures...), il

faut contacter votre médecin traitant et/ou le médecin référent de votre maladie. »

**Références :**

Recommandations de la Commission clinique de la Société Francophone de néphrologie, dialyse et transplantation & Centre de référence maladie rare syndrome néphrotique Idiopathique de la filière ORKID & Groupe coopératif sur le lupus rénal. Recommandations destinées aux patients atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires suivies en néphrologie. COVID-19 16 mars 2020 <https://www.filiereorkid.com/wp-content/uploads/2020/03/RECO-SFNDT-CRMR-SNI-ORKID-V3.pdf>

Recommandations de la société Française de Rhumatologie. Informations sur l'épidémie de coronavirus (COVID-19) destinée aux patients recevant un traitement immunosuppresseur pour une maladie rhumatologique inflammatoire ou auto-immune 5 mars 2019 <https://sfr.larhumatologie.fr/actualites/information-lepidemie-coronavirus-covid-19-destinee-aux-patients-recevant-traitement>

[Dernière mise à jour le 26 mars 2020.](#)

***Je suis asthmatique sous Seretide® (fluticasone, salmétérol). Dois-je arrêter le traitement ?***

« **La priorité est le contrôle de l'asthme.** Une infection virale peut exposer au risque d'une crise aiguë d'asthme, qui peut être fatale. **Ce n'est surtout pas le moment d'arrêter ou de réduire le traitement de fond** pour ne pas nécessiter une hospitalisation pour cet asthme. Observez à la lettre et plus que jamais la prescription de votre traitement continu. N'oubliez pas de vous rincer soigneusement la bouche après chaque inhalation et de cracher sans avaler le liquide. »

**Référence :**

Communiqué de presse de la Société de Pneumologie de Langue Française

[Dernière mise à jour le 2 avril 2020.](#)

***J'ai un asthme allergique saisonnier, et je prends habituellement à cette période des corticoïdes inhalés. Dois-je initier le traitement ?***

« **La réponse** à cette question, qui est issue d'une recommandation, **dépend de la sévérité de votre asthme. On ne conseille pas de démarrer le corticoïde inhalé sans avis médical.** Votre médecin ou pneumologue pourra vous prescrire des corticoïdes inhalés s'il le juge nécessaire. Si vous avez d'autres manifestations allergiques les antihistaminiques ne sont pas contre-indiqués. »

**Référence :**

<http://splf.fr/wp-content/uploads/2020/03/Position-du-groupe-de-travail-Asthme-et-Allergies-de-la-SPLF-sur-la-prise-en-charge-des-asthmatiques-pendant-epidemie-de-COVID-19-21-03-20.pdf>

[Dernière mise à jour le 26 mars 2020.](#)

**D'une manière générale, les corticoïdes utilisés par voie locale (oculaire, nasale ou cutanée) peuvent être poursuivis,** leur effet anti-inflammatoire systémique étant limité. Il n'y a pas, à ce jour, de données suggérant que leur utilisation augmente le risque d'infection, la gravité ou la durée de l'infection à Covid-19. En revanche, l'arrêt du traitement expose à un risque de recrudescence de l'affection traitée. **En cas de signes infectieux évoquant un Covid-19** (toux, fièvre, douleurs musculaires, perte récente du goût ou de l'odorat...), **un avis médical est toutefois recommandé.**

## IEC/sartans et COVID-19

*Je prends des médicaments du système rénine-angiotensine pour mon hypertension artérielle, mon insuffisance cardiaque ou mon insuffisance rénale, dois-je les arrêter ?*

« La réponse à cette question fait l'objet de recommandations et d'un consensus d'experts. **Aujourd'hui, la réponse est clairement qu'il ne faut pas arrêter le traitement d'une maladie chronique comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale.** Les Sociétés Européennes de Cardiologie et d'Hypertension ont adopté le 12 mars 2020 une position très claire, demandant aux patients et à leurs médecins de ne pas interrompre ces traitements. (voir <http://www.sfhta.eu/?p=6670>). Par extension, d'après nos experts, en l'état des connaissances du 30 mars 2020, il n'est donc pas non plus recommandé de remplacer ces traitements par d'autres médicaments, aucun traitement anti-hypertenseur n'ayant fait la preuve, à ce jour, de propriétés bénéfiques/délétères en contexte d'infection à COVID-19.

**En savoir plus (voir décodeur p.9).**

Référence :

Voir la synthèse des travaux en cours, mise à jour régulièrement, publiée dans notre revue "Thérapie" "[ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19](#)"

[Dernière mise à jour le 31 mars 2020.](#)

## Chloroquine/Hydroxychloroquine

*Chloroquine, hydroxychloroquine, Nivaquine, Plaquenil ... C'est quoi ?*

« La **chloroquine** (CQ) est une molécule ancienne, utilisée comme **antipaludique**. En France, elle est commercialisée sous le nom de Nivaquine®. Il existe un dérivé de la CQ, l'**hydroxychloroquine** (dont le nom commercial est Plaquenil®), utilisé de longue date dans certaines **maladies auto-immunes** telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde. Ces deux médicaments sont dits « **à marge thérapeutique étroite** », ce qui signifie que la dose efficace et la dose toxique sont relativement proches. Il est donc essentiel de bien respecter les modalités d'utilisation de ces médicaments pour éviter l'apparition d'effets indésirables graves, notamment cardiovasculaires. En aucun cas il ne faut prendre ces médicaments sans prescription médicale. »

[Dernière mise à jour le 24 mars 2020.](#)

*La chloroquine et/ou l'hydroxychloroquine sont-elles efficaces pour prévenir ou traiter l'infection par coronavirus ?*

« **A l'heure actuelle, il n'est pas possible de répondre de façon affirmative à cette question.** La chloroquine (CQ),

un antipaludique, et son dérivé l'hydroxychloroquine (HCQ), utilisés dans certaines maladies auto-immunes, ont montré une activité sur des cellules infectées par le coronavirus SARS-CoV-2 *in vitro* (donc en laboratoire). Si ces données ont ouvert des perspectives encourageantes, elles ne prouvent pas que la CQ ou l'HCQ soit efficace pour la prise en charge des patients infectés. De nombreuses études sont actuellement en cours, notamment en Chine, pour évaluer l'efficacité de ces traitements en clinique. **En France, des résultats très préliminaires** obtenus chez 20 patients infectés par le SARS-CoV-2 semblent indiquer que l'HCQ (plus active que la CQ *in vitro*) permet de diminuer la proportion de patients porteurs du virus après 6 jours de traitement. **Deux autres études chinoises**, de meilleure qualité méthodologique mais incluant peu de patients, présentent des **résultats contradictoires** : l'une montre une amélioration sous HCQ, l'autre non. Toutefois, ces résultats ne suffisent pas à affirmer que la CQ ou l'HCQ soit efficace pour traiter l'infection par coronavirus, réduire les complications respiratoires. **Ils doivent être confirmés par des études de plus grande ampleur et de meilleure qualité méthodologique. Le 23 mars 2020, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé de ne pas utiliser l'HCQ, à l'exception des formes graves hospitalières**, sur décision collégiale des médecins et sous surveillance médicale stricte. Le HCSP insiste en précisant que la prescription d'HCQ dans la population générale ou pour des formes non sévères devrait à ce jour être exclue ([voir le communiqué de l'ANSM du 30 mars](#)). Il est également important de rappeler que **l'emploi de ces médicaments, surtout en association avec l'azithromycine, fait courir des risques d'effets indésirables graves, en particulier cardiaques**. Plusieurs cas viennent d'être rapportés aux CRPV. [Voir les informations publiées par le réseau français des CRPV](#). Enfin, **aucune donnée ne permet actuellement de dire que ces traitements sont efficaces pour prévenir l'infection par le coronavirus SARS-COV-2**. Une étude menée auprès de personnels soignants au contact de patients infectés est actuellement en cours. »

Références :

Wang R, et al. Cell Res. 2020, pp. 1-3, 10.1038/s41422-020-0282-0

Yao X, et al. Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237

Gautret P, et al. International Journal of Antimicrobial Agents 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Plaquenil-et-Kaletra-les-traitements-testes-pour-soigner-les-patients-COVID-19-ne-doivent-etre-utilises-qu-a-l-hopital-Point-d-information>

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19.2020.

Chen J, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University 2020.

Chen Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial.

[Dernière mise à jour le 2 avril 2020.](#)



# Chloroquine/Hydroxychloroquine

## Quelle surveillance cardiaque ? [Les points essentiels \(RFCRPV – 27/03/2020\)](#)

### ECG et risque de prolongation du QT :

La chloroquine [CQ], l'hydroxychloroquine [HCQ] (mais aussi l'azithromycine et le lopinavir, à un moindre degré) bloquent les canaux potassiques hERG. **Les patients recevant concomitamment ces médicaments sont exposés à des prolongations possibles de l'intervalle QT corrigé (QTc) de l'ECG de surface. La toxicité cardiaque de l'HCQ et de la CQ est dose-dépendante et des cas d'arythmies graves ont été rapportés lors de surdosage, mais aussi à dose thérapeutique.**

- L'allongement du QTc peut être associé à la survenue d'arythmies ventriculaires polymorphes à type de torsades de pointes.
- Ce risque est plus important à partir d'un **QTc  $\geq 500$  ms**.
- Il est majoré par plusieurs **facteurs de risque** souvent présents chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 :
  - ❖ l'hypokaliémie ;
  - ❖ l'association de plusieurs médicaments allongeant le QTc ;
  - ❖ une fréquence cardiaque lente ( $< 55$  bpm), le sexe féminin.
- **Les patients infectés par le SARS-CoV-2 ont une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et peuvent avoir des hypokaliémies profondes ( $< 3.0$  mmol/L).** Il est essentiel de corriger toute hypokaliémie avant d'administrer HCQ et/ou azithromycine ou, si le temps ne le permet pas, de monitorer l'ECG en attendant l'effet des traitements visant à augmenter la kaliémie.
- **Surveillance cardiaque nécessaire :**
  - ❖ *Avant instauration du traitement* (si possible)
  - ❖ *Durant le traitement :*
    - Un 1<sup>er</sup> ECG doit être réalisé dans les 3 à 4h suivant la 1<sup>ère</sup> administration pour vérifier que le QTc demeure dans des limites correctes ( $\leq 480$  ms) ;
    - Puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement et en cas de symptôme pouvant faire évoquer un trouble du rythme cardiaque (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale...).
  - ❖ *Interprétation du risque :*
    - L'intervalle QTc doit rester  $\leq 480$ ms en l'absence de surveillance continue de l'ECG ;
    - Si  $480\text{ms} < \text{QTc} < 500\text{ms}$ , le patient doit être plus étroitement surveillé (d'autant plus si bradycardie ou extrasystoles ventriculaires monomorphes régulières) ;
    - Si le QTc est  $\geq 500\text{ms}$  (confirmé), le traitement doit être diminué ou arrêté et un monitoring cardiaque continu mis en place jusqu'à normalisation de l'ECG.
- **Pendant toute la durée du traitement, il est important de vérifier que la kaliémie soit au moins de 4.0 mmol/L**, et de prescrire, si nécessaire, une supplémentation K+, voire des épargnants potassiques (chlorhydrate d'amiloride (Modamide®)).

### Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'HCQ : [Recommandations ANRS/SFPT](#)

Une valeur seuil de 100 ng/ml (g/ml) a minima est préconisée en résiduel (1 à 2h avant la prise en cas d'administration biquotidienne). Un 1<sup>er</sup> dosage plasmatique peut être proposé entre J2 et J4 du traitement.

## Quels risques chez la femme enceinte ?

Évoquer l'utilisation de l'**hydroxychloroquine (HCQ)** chez la femme enceinte nécessite de rappeler que ce médicament est bien admis comme le **traitement de référence du lupus pendant la grossesse**. Dans cette situation, il permet de contrôler la maladie et de réduire les risques de perte fœtale, de prématurité et de retard de croissance intra-utérin.

**L'HCQ traverse le placenta avec des concentrations au cordon proches des concentrations plasmatiques maternelles.** Selon une étude, ni sa clairance d'élimination ni son aire sous la courbe ne semblent modifiées par la grossesse, suggérant qu'un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez la femme enceinte.

**L'expérience de son utilisation repose sur le suivi de plusieurs centaines de grossesses traitées,** essentiellement pour un lupus à des doses de 200-400 mg/j, pendant toute ou partie de la grossesse. **Une méta-analyse (environ 700 patientes) ne retrouve pas d'augmentation du risque global de malformations ou de diverses malformations spécifiques (crânio-faciales, cardiovasculaires, génito-urinaires ou neurologiques).** L'augmentation du risque de fausse couche, évoqué dans certaines études, est sujet à caution (effectifs faibles, non pertinence du groupe de comparaison), d'autant qu'un effet bénéfique de l'HCQ sur le risque de fausse couche est évoqué dans des travaux récents. Les différentes études ne retrouvent pas non plus d'effet négatif sur les risques de mort fœtale, de mortinatalité, de prématurité ou de petits poids de naissance lors de traitements prolongés.

**La toxicité oculaire chez le nouveau-né a été débattue sur la base de 2 cas très anciens de dégénérescence rétinienne (traitement maternel par chloroquine) et de la toxicité rétinienne connue de l'HCQ.** Une revue systématique portant sur le suivi ophtalmologique (acuité visuelle, fond d'oeil, électrorétinogramme) de 331 enfants exposés in utero à la chloroquine ou l'HCQ montre que l'immense majorité de ceux-ci ne présentaient pas de signe oculaire ou rétinien. La seule étude retrouvant des anomalies de l'électrorétinogramme ou des potentiels évoqués visuels chez 6 des 21 enfants évalués indique que 3 des 6 enfants affectés étaient prématurés. De plus, tous ces enfants avaient ultérieurement un fond d'œil normal. Ceci amène à s'interroger sur la pertinence clinique des anomalies initialement retrouvées.

**L'HCQ est retrouvée dans le lait en faible quantité.** Pour des traitements de 200 à 400 mg/j, les doses estimées ingérées par le nouveau-né sont de l'ordre de **2-3% de la dose maternelle ajustée sur le poids**, soit des **quantités compatibles avec la poursuite de l'allaitement**. De plus, le suivi à distance d'une soixantaine de ces nourrissons, avec notamment des examens ophtalmologiques, ne retrouve pas d'anomalie.

**Si le bénéfice d'un traitement par HCQ est jugé important chez une femme enceinte ou qui allaite, il n'y a donc pas d'argument pour l'en priver.**

### Références :

Kaplan YC, et al. Br J Clin Pharmacol. 2016 May;81(5):835-48. doi: 10.1111/bcp.12872  
Gaffar R, et al. Arthritis Care Res. 2019 Dec;71(12):1606-1610. doi: 10.1002/acr.23808.

Avec la multiplication des cas de syndrome respiratoire aigu sévère COVID-19 dus au SRAS COV2, certaines préoccupations concernant les inhibiteurs de **l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1** (IEC) et les **bloqueurs des récepteurs de type 1 à l'angiotensine II** (ARAlI) ont été soulevées.

La protéine membranaire ACE2 (**enzyme de conversion de l'angiotensine 2**) est largement exprimée à la surface des épithéliums et de l'endothélium vasculaire, et sert de **récepteur au SRAS COV et au SRAS COV2, facilitant ainsi leur entrée dans les cellules**. Ainsi, la crainte **qu'un traitement préexistant par IEC ou ARAlI pourrait augmenter le risque de développer un syndrome respiratoire aigu sévère en cas d'infection au COVID-19 a émergé**.

L'ACE2 est une enzyme (carboxypeptidase) qui contribue à la dégradation de l'angiotensine II et, par conséquent, s'oppose physiologiquement aux effets de l'angiotensine II. **Les IEC n'inhibent pas l'ACE2**. Bien qu'il ait été démontré in vitro que les ARAlI augmentent l'expression de l'ACE2, les études chez l'Homme ne sont pas toujours concordantes actuellement. **Il n'y a pas de données pour soutenir l'hypothèse qu'un traitement par IEC ou ARAlI pourrait faciliter l'entrée du SRAS COV2 en augmentant l'expression d'ACE2 au niveau pulmonaire**. Inversement, de nombreuses études animales montrent que **la sur expression d'ACE2 dans le cœur et le rein lors de la prise d'ARAlI pourrait conférer des effets protecteurs pulmonaires et cardiovasculaires en cas d'infection par le COVID-19**, une partie de la morbidité étant liée aux conséquences cardiovasculaires d'une suractivation du système rénine-angiotensine-aldostérone comme en témoigne l'incidence élevée des hypokaliémies. Des essais cliniques sont actuellement en cours pour tester l'efficacité des ARAlI.

**En résumé, sur la base des preuves actuellement disponibles et comme le préconisent de nombreuses sociétés savantes, les IEC ou ARAlI ne doivent pas être interrompus en raison d'une infection par le COVID-19**

#### Reference

Alexandre J, Cracowski JL, Richard V and Bouhanick B. Système rénine-angiotensine-aldostérone et infections à COVID-19. Therapie. 2020. <https://www.em-consulte.com/em/covid-19/IEC-ARA2-et-COVID19-22-mars-2020.pdf>



# A lertes et informations des Autorités de Santé

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigé vers la page du site ANSM

## ▪ [Paracétamol](#)

### COVID-19 : l'ANSM prend des mesures pour favoriser le bon usage du paracétamol (17/03/2020)

Dans le contexte du COVID-19, l'ANSM rappelle aux patients et aux professionnels de santé qu'**en cas de douleur et/ou fièvre, l'utilisation du paracétamol est à privilégier en respectant les règles de bon usage** :

- ✓ **Prendre la dose la plus faible, le moins longtemps possible ;**
- ✓ **Respecter la dose maximale par prise, la dose maximale quotidienne, l'intervalle minimum entre les prises et la durée maximale de traitement recommandée** (3 jours en cas de fièvre, 5 jours en cas de douleur, en l'absence d'ordonnance) ;
- ✓ **Vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments** (utilisés pour douleurs, fièvre, allergies, symptômes du rhume ou état grippal) ;
- ✓ **Alerter les populations particulières** (-50kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...).

#### Chez l'adulte et l'enfant > 50 kg :

- ✓ **500 mg à 1 g maximum par prise ;**
- ✓ **3 g par jour maximum en automédication et pour les populations particulières** (-50kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique, déshydratation, réserves basses en glutathion) ;
- ✓ **4 g par jour maximum sur prescription médicale ;**
- ✓ **Espacer les prises de 4 h minimum.**

#### Chez l'enfant ≤ 50 kg :

- ✓ **Enfant ≤ 40 kg :**
  - **15 mg/kg par prise ;**
  - **80 mg/kg par jour maximum ;**
- ✓ **Enfant de 41 kg à 50 kg :**
  - **500 mg par prise ;**
  - **3 g par jour maximum ;**
- ✓ **Dose maximale quotidienne à répartir en 4 prises espacées de 6 h minimum ou en 6 prises espacées de 4 h minimum.**

## ▪ [Plaquenil® \(hydroxychloroquine\), Kaletra® \(lopinavir/ritonavir\)](#)

Plaquenil et Kaletra : les traitements testés pour soigner les patients COVID-19 ne doivent être utilisés qu'à l'hôpital - Point d'information (30/03/2020)

L'ANSM sécurise l'accès aux traitements Plaquenil et Kaletra pour les patients atteints de maladie chronique - Point d'Information (26/03/2020)

## ▪ [Informations de sécurité et recommandations face au COVID-19](#)

## Pour contacter votre CRPV

### Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : [pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr)

### Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : [pharmacovigilance@chu-grenoble.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-grenoble.fr)

### Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : [centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr](mailto:centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr)

### Saint-Etienne :

Tél. : 04.77.12.77.37

Fax : 04.77.12.77.74

Mail : [pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr)

## Pour Contacter votre CEIP-A

### Clermont-Ferrand :

Tél. : 04.73.75.48.31

Fax : 04.73.75.48.32

Mail : [flibert@chu-clermontferrand.fr](mailto:flibert@chu-clermontferrand.fr)

Site Internet : [www.addictauvergne.fr](http://www.addictauvergne.fr)

### Grenoble :

Tél. : 04.76.76.51.46

Fax : 04.76.76.56.55

Mail : [addictovigilance@chu-grenoble.fr](mailto:addictovigilance@chu-grenoble.fr)

### Lyon :

Tél. : 04.72.11.69.97

Fax : 04.72.11.69.85

Mail : [ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr)

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et à l'Association des CEIP-Addictovigilance

Suivez-nous sur Twitter @reseau\_crpv

<https://www.rfcrpv.fr>

<http://www.addictovigilance.fr/>



Réponses d'experts à  
vos questions sur les médicaments  
et le COVID-19

<https://sfpt-fr.org/covid19>



Société Française de  
Pharmacologie et de Thérapeutique