



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S      B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°1 JANVIER FEVRIER MARS 2020

### NUMERO SPECIAL – COVID-19 ET MEDICAMENTS

Le contexte sanitaire actuel nous incite à modifier le format et le contenu de la lettre d'information n° 1 2020 pour partager les sites à notre disposition à propos de COVID-19 et médicaments, régulièrement mis à jour et actualisés en fonction des données disponibles. Un point est également fait sur les conditions dans lesquelles l'hydroxychloroquine et l'association lopinavir/ritonavir peuvent être utilisées.

#### SITES UTILES COVID-19 ET MEDICAMENTS

- ✓ <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions> : site recensant des questions-réponses pour le grand public concernant le médicament dans le cadre de la prévention de l'épidémie COVID-19, et qui peuvent être utiles à tous.
- Ce site a été mis en place par la SFPT (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique), en partenariat avec le RFCRPV (Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance), le Collège National des Enseignants de Thérapeutique et le Collège National de Pharmacologie Médicale, et en lien avec l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et le ministère des Solidarités et de la Santé.
- Compte tenu de l'évolution rapide de la situation, chaque réponse n'est valable qu'aux date et heure indiquées.
- Pour chaque réponse, il est indiqué si elle fait l'objet d'un avis de l'ANSM, d'une recommandation de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ou d'une société savante. Dans ce cas, le lien est donné. Dans les cas où aucun avis et aucun lien n'est disponible, il s'agit d'un avis par consensus d'experts sujet à discussion.
- ✓ [www.covid19-medicaments.com](http://www.covid19-medicaments.com) : site à disposition des patients présentant des symptômes de COVID-19 pour vérifier si un médicament est à risque potentiel d'aggraver les symptômes, réalisé sous la validation scientifique du RFCRPV, du Département Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie de Bordeaux, du Conseil Scientifique PHARMACOVID (<https://sfpt-fr.org/covid19>). Les réponses sont en lien avec le site précédemment cité.
- ✓ <https://bibliovid.org> : veille quotidienne et analyse de la bibliographie sur le COVID-19 proposée par la SFPT, à l'initiative de médecins grenoblois et marseillais.
- ✓ [www.pharmacol-fr.org/101-covid19/1166-hot-topics-covid19-dans-therapies](http://www.pharmacol-fr.org/101-covid19/1166-hot-topics-covid19-dans-therapies) : articles de synthèse sur les 'hot topics médicaments et COVID19', relayés par la SFPT, publiés dans la revue THERAPIES, et mis à jour de façon régulière en fonction de l'actualité.

Exemple de question/réponse

Question

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

Réponse :

*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 cracher sans avaler le liquide.*

Voir le [communiqué de presse de la Société de](#)

[Pneumologie de Langue Française](#)

[Poumon & bronches](#)

Date de modification : 24 mars 2020

- ✓ [www.rfcrpv.fr/blog](http://www.rfcrpv.fr/blog) : le RFCRPV publie sur son site internet des **fiches d'information destinées aux professionnels de santé, dont celles portant sur chloroquine et hydroxychloroquine**.
  - Il y est rappelé le risque d'effets indésirables graves, en particulier cardiaques (à type d'allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes) notamment lors de l'association à d'autres traitements, dont l'azithromycine.
  - Ci-après, la fiche « Hydroxychloroquine et Azithromycine. Rappel sur le risque cardiaque » datant du 27 mars 2020.
- ✓ **Pour en savoir plus sur les interactions médicamenteuses :**
  - [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) : site sur les interactions avec les médicaments en cours d'expérimentation dans le COVID-19, alimenté par trois universités européennes (Université de Liverpool via le Liverpool Drug Interaction Group, l'Université de Bâle et l'Université de Radboud aux Pays Bas).
  - [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org) : liste de médicaments à risque d'allongement du QT.

### Hydroxychloroquine et Azithromycine. Rappel sur le risque cardiaque - 27 mars 2020.

L'intérêt potentiel de l'association hydroxychloroquine – azithromycine dans la prise en charge de l'infection à COVID-19 a fait l'objet récemment d'une large médiatisation.

L'emploi de ces médicaments, en particulier en association, fait courir des risques d'effets indésirables graves, en particulier cardiaques. Plusieurs cas viennent d'être rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

L'efficacité de cette combinaison dans la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2 (COVID19) n'ayant pas à ce jour été démontrée chez l'homme, il importe de réserver son usage aux situations où l'état du patient justifie les risques encourus, circonstances qui sont définies dans l'avis récent du Haut Comité pour la Santé Publique (du 23 mars 2020).

La prescription d'hydroxychloroquine est associée à un risque majoré, observé dans plusieurs études de grande envergure, de troubles graves du rythme et de la conduction cardiaques. Ces troubles, à type d'allongement de la durée de l'intervalle QT avec risque de Torsades de Pointes, surviennent le plus souvent en raison d'une interaction médicamenteuse et/ou de facteurs de risque comme l'hypokaliémie.

L'association à l'azithromycine (comme aux autres macrolides) ne peut être mise en place qu'après vérification de l'ECG (QTc), de l'absence d'hypokaliémie, et sous surveillance clinique et électrocardiographique régulières.

Les médicaments contre indiqués (car allongeant le QT) sont :

- citalopram, escitalopram (Seropram®, Seroplex®...)
- hydroxyzine (Atarax®...)
- dompéridone (Motilium®...)

Les médicaments déconseillés et devant être associés uniquement dans les conditions de surveillance rappelées précédemment sont :

- les anti-arythmiques de classe IA et III,
- les antidépresseurs tricycliques
- certains neuroleptiques
- certains anti-infectieux : macrolides dont l'azithromycine (Zithromax®...), fluoroquinolones, ...
- la méthadone

Les associations faisant l'objet de précautions d'emplois ne sont pas détaillées ici.

Par ailleurs, l'emploi de l'hydroxychloroquine, a fortiori en association à l'azithromycine, doit être très prudent et faire l'objet d'une surveillance accrue chez les patients avec antécédents cardiaques. Ce risque est majoré dans le contexte d'infection à COVID19 souvent accompagné d'une hypokaliémie profonde.

Enfin, nous rappelons les symptômes cliniques devant faire suspecter une arythmie et qui peuvent être frustes :

- étourdissements, malaises, voire syncope,
- palpitations récentes.

Pour toute information concernant COVID-19 : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-etmaladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/>

Pour toute information concernant médicaments et COVID19 : <https://sfpt-fr.org/covid19>

Pour déclarer un effet indésirable, qu'il soit grave ou non et/ou inattendu, contacter votre

CRPV <https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/> ou utiliser le portail de signalement des événements sanitaires indésirables : [https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig\\_ihm\\_utilisateurs/index.html#/accueil](https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil)

## POINT REGLEMENTAIRE SUR L'UTILISATION D'HYDROXYCHLOROQUINE ET DE L'ASSOCIATION LOPINAVIR/RITONAVIR

L'essai clinique européen DISCOVERY, dont l'objectif est d'évaluer les meilleures options de traitements contre le COVID-19, a inclus ses premiers patients dimanche **22 mars** 2020, comme l'a annoncé l'Inserm, coordonnateur de l'essai dans le cadre du consortium REACTing. Aux modalités de traitements initialement prévues dans l'étude, il a été décidé d'ajouter un nouveau bras testant l'hydroxychloroquine. L'essai DISCOVERY démarre avec **cinq modalités de traitement** : **soins standards**, **soins standards plus remdesivir** (traitement testé initialement contre Ebola), **soins standards plus lopinavir et ritonavir** (antirétroviraux), **soins standards plus lopinavir, ritonavir et interféron bêta** (utilisé dans la Sclérose en Plaques), **soins standards plus hydroxychloroquine** (Plaquenil®).

<https://presse.inserm.fr/lancement-dun-essai-clinique-europeen-contre-le-covid-19/38737>

Des remontées de pharmacies de ville vers les CRPV rapportent une utilisation d'hydroxychloroquine/chloroquine associée à l'azithromycine en prévention du COVID-19 ou pour une prise en charge de symptômes non graves évocateurs du COVID-19, en dehors des établissements de santé et, semble-t-il, de toute surveillance médicale.

L'ARS Nouvelle-Aquitaine a émis une mise en garde le 29 mars 2020, après que des cas de toxicité cardiaque, ayant parfois nécessité une hospitalisation en réanimation, ont été signalés suite à des prises en automédication de Plaquenil® face à des symptômes évocateurs du COVID-19.

[www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/communiquede-presse-coronavirus-point-de-situation-en-nouvelle-aquitaine-du-29032020](http://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/communiquede-presse-coronavirus-point-de-situation-en-nouvelle-aquitaine-du-29032020)

Pour rappel, le ministère des Solidarités et de la Santé a encadré strictement l'utilisation de l'hydroxychloroquine via un décret publié le 25 mars 2020, stipulant que « l'hydroxychloroquine et l'association lopinavir/ritonavir peuvent être prescrits, dispensés et administrés sous la responsabilité d'un médecin aux patients atteints par le COVID-19, dans les établissements de santé

qui les prennent en charge, ainsi que, pour la poursuite de leur traitement si leur état le permet et sur autorisation du prescripteur initial, à domicile ». Pour les patients rentrés à domicile, il est bien précisé que ces médicaments « sont vendus au public et au détail par les pharmacies à usage intérieur autorisées ».

Le ministère s'est appuyé sur un avis rendu le 24 mars 2020 par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) et sept sociétés savantes qui y avaient été associées.

[www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041755775&categorieLien=id](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041755775&categorieLien=id)

Le 30 mars 2020, l'ANSM s'est positionnée sur l'utilisation hors essais cliniques des molécules étudiées dans DISCOVERY en particulier le lopinavir/ritonavir et l'hydroxychloroquine. L'ANSM indique qu'en aucun cas ces médicaments ne doivent être utilisés ni en automédication, ni sur prescription d'un médecin de ville, ni en auto-prescription d'un médecin pour lui-même, pour le traitement du COVID-19. Par ailleurs, l'ANSM a mis à disposition le 30 mars 2020 sur son site des protocoles d'utilisation thérapeutique pour le Kaletra® et son générique (lopinavir/ritonavir) et le Plaquenil® afin d'accompagner les soignants dans la prise en charge à l'hôpital des patients présentant une maladie COVID-19 qui ne sont pas inclus dans les essais cliniques, ainsi que deux documents d'information pour chacun des deux traitements, destinés aux patients concernés et à leur entourage.

La prescription en ville et la délivrance en officine de ces médicaments restent autorisées dans les indications de l'AMM : pour le Plaquenil®, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux (discoïde et subaigu), lupus systémiques et lécites ; pour le Kaletra® et son générique, traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

<https://www.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>

Dans le **contexte de l'épidémie COVID-19**, il est important que soit déclaré aux CRPV tout effet indésirable **médicamenteux** potentiellement lié à une molécule utilisée dans la prise en charge du COVID-19 et ce en dehors d'un essai clinique (y compris en cours de grossesse).

Comme d'habitude, les **antécédents d'exposition médicamenteuse** sont importants à documenter dans les dossiers, en particulier les **AINS pris au début des symptômes** du COVID-19 mais également les **expositions chroniques aux immunosuppresseurs/modulateurs et aux antihypertenseurs**.

Le CRPV se tient à votre disposition pour faire remonter les **cas de mésusage** des médicaments utilisés dans le COVID-19 hors essai clinique et hors recommandations actuelles.

A propos des cas de mésusages, voici une dernière information destinée aux pharmaciens d'officine : dans le contexte du COVID-19, afin que les déclarations de mésusage soient centralisées et facilement exploitables au niveau national, nos collègues des CRPV Bourgogne Franche Comté mettent à disposition du réseau des CRPV leur **questionnaire** développé dans le cadre d'une **étude sur le mésusage ambulatoire**. N'hésitez pas à nous transmettre vos cas de mésusage pour que nous puissions les faire remonter au niveau national au travers de ce questionnaire anonyme, d'ailleurs accessible via le site dédié à cette étude (étude MESANGE) : [www.projet-mesange.fr/](http://www.projet-mesange.fr/)

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### Côtes d'Armor et Ile et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-  
épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Déclaration aussi possible sur :**

**INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information  
sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU La Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST Cedex  
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

**Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)**

**Directeur de la publication** : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

**Comité de Rédaction** : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Dorine FOURNIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion** : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal mars 2020.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoS Rennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

@reseau\_crpv

