

VigipharmAmiens



Centre régional de
pharmacovigilance
d'Amiens
Hauts-de-France

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

CHU Amiens Picardie Site Sud
1 rond-point du professeur
Christian Cabrol
80054 AMIENS CEDEX 1
Tél : 03 22 08 70 96
03 22 08 70 92
Fax : 03 22 08 70 95
pharmacovigilance@chu-
amiens.fr

Rédacteur en chef

Pr. M. Andréjak

Ont également participé à ce numéro :

K. Masmoudi
B. Batteux
Y. Bennis
C. Gilliot
V. Gras
A.S. Lemaire-Hurtel
H. Masson
J. Moragny

La revue VIGIPHARMAMIENS
est élaborée sans financement
externe et sans conflit
d'intérêt.

Les anciens numéros et une
fiche de déclaration sont dis-
ponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens>

Reflets de la littérature :

<https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>

SOMMAIRE

| | |
|---|---|
| I- RISQUES CARDIAQUES DE MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS L'INFECTION A COVID-19 | 2 |
| II- INHIBITEURS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE ET INFECTIONS COVID-19 | 2 |
| III- RAPPEL DANS LE CADRE DE LA PANDÉMIE ACTUELLE DE LA NON-PRESCRIPTION ET LA NON-PRISE PAR LES PATIENTS D'ANTI-TUSSIFS A BASE DE PHOLCODINE | 3 |
| IV- COVID-19 ET VACCINATIONS DES NOURRISSONS | 4 |
| V- PAS DE RATTRAPAGE EN URGENCE DE LA VACCINATION ANTI PNEUMOCOCCIQUE CHEZ LES PATIENTS A RISQUE (ADULTE ET L'ENFANT APRES 2 ANS) | 4 |
| VI- L'ACADEMIE DE MEDECINE A PUBLIE UN COMMUNIQUE POUR METTRE EN GARDE SUR L'ARRET DE TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX SANS AVIS MEDICAL | 4 |
| VII- QUELQUES-UNES DES ACTIVITÉS DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE EN LIEN AVEC LA PANDÉMIE COVID-19 | 5 |

Rappel : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit en 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).

Portail commun de signalement : <http://signalement-sante.gouv.fr>

I- RISQUES CARDIAQUES DE MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS L'INFECTION A COVID-19

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des bloqueurs des canaux potassiques hERG d'où un **risque de troubles de la repolarisation ventriculaire** avec allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires à type de torsades de pointes. Ce risque est **majoré en cas de QT long préalable** (≥ 500 msec) et présence de **facteurs de risque comme une hypokaliémie, l'association à un autre médicament pouvant allonger le QT, une fréquence cardiaque lente**. Ce risque est également plus marqué chez la femme. Il est important de faire un ECG et de vérifier la kaliémie avant l'introduction d'un traitement avec hydroxychloroquine. A noter que l'association à l'azithromycine ou à un autre macrolide majeure (par interaction médicamenteuse du fait d'une inhibition enzymatique) le risque cardiaque de l'hydroxychloroquine, associations qui d'après le Haut Comité de Santé Publique (HCSP), doit être la plus limitée possible et réservé à des cas d'infections COVID-19 particulièrement sévères.

Une enquête des centres régionaux de pharmacovigilance est menée sur le suivi de l'ensemble des effets indésirables déclarés depuis le 27 mars 2020 pour des médicaments administrés dans le cadre d'une infection à COVID-19. Cette enquête est associée à une autre enquête concernant spécifiquement les effets cardiovasculaires des médicaments administrés à ces patients dans ce cadre. Les cas rapportés sont de plus en plus nombreux avec le temps, se compte en plusieurs dizaines majoritairement graves dont 4 décès associés à la prise de la chloroquine dont 2 en association avec un antibiotique (azithromycine) et 3 arrêts cardiaques rattrapés par choc électrique externe.

Il est rappelé que ces médicaments doivent être seulement utilisés à l'hôpital sous étroite surveillance médicale et dans le cadre fixé par la HCSP.

1- Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Chloroquine et hydroxychloroquine : les points essentiels. 27/03/2020.

2- ANSM. Médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19 : une surveillance renforcée des effets indésirables. Point d'information 10/04/2020.

II- INHIBITEURS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE ET INFECTIONS COVID-19

Il s'agit d'un problème très complexe non encore élucidé sur le rôle prédisposant à des formes graves du Covid-19 de ces médicaments ou à l'inverse d'un rôle protecteur secondairement.

L'enzyme de conversion de type 2 (ACE 2) est un élément qui favorise la pénétration intracellulaire du SARS Cov2 en particulier au niveau pulmonaire. Elle transforme, à côté d'une aminopeptidase, l'angiotensine II (octapeptide) en heptapeptide, l'angiotensine III aux effets opposés à ceux de

l'angiotensine II, i.e. vasodilatateurs et antifibrosants. Les IEC sont des inhibiteurs de l'ACE1 qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II.

L'ACE2 apparaît être la porte d'entrée du virus responsable de COVID-19. Elle semble se comporter comme un récepteur pour le SARS Cov2. La fixation sur l'ACE2 du SARS Cov2 entraînerait une diminution de son activité, ce qui serait à l'origine d'une aggravation des lésions inflammatoires en particulier au niveau pulmonaire. Ceci a pu être

démontré chez l'animal avec par ailleurs une amélioration des atteintes pulmonaires après administration d'ARA II (sartans). L'expression d'ACE2 pourrait en fait jouer un rôle (complexe) à la fois **l'effet défavorable de favoriser les lésions inflammatoires pulmonaires** dans les suites de la contamination, mais aussi, à l'opposé un **rôle favorable ensuite pour favoriser la réparation des lésions tissulaires inflammatoires provoquées par le COVID-19** lorsque l'activité ACE2 est majorée comme c'est le cas avec les sartans (qui augmentent les concentrations d'angiotensine II du fait du blocage de leurs récepteurs). Deux essais cliniques sont en cours pour tester l'intérêt potentiel du losartan chez des patients atteints d'infection COVID-19 nécessitant une hospitalisation et ne recevant pas jusque là d'inhibiteur du système rénine-angiotensine. Des essais sont également en cours avec des formes recombinantes d'ACE2.

Les patients hypertendus feraient selon certaines données des formes plus sévères d'infections à COVID-19, ce qui reste à confirmer dans la mesure où la fréquence de l'HTA augmente avec l'âge et que ce sont les personnes les plus âgées qui font les formes les plus sévères de Covid 19.

Dans l'état actuel des choses, il est recommandé par la Société Française d'Hypertension et par la Société Européenne de Cardiologie de **ne pas arrêter, dans un but de prévention de l'infection COVID-19, les traitements antihypertenseurs qu'ils soient ou non inhibiteurs du système rénine angiotensine lorsqu'ils sont administrés au long cours.** Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer.

III- RAPPEL DANS LE CADRE DE LA PANDÉMIE ACTUELLE DE LA NON-PRESCRIPTION ET LA NON-PRISE PAR LES PATIENTS D'ANTI-TUSSIFS A BASE DE PHOLCODINE

Ce rappel est fait sous la forme d'un point d'information de l'ANSM du 17/04/20. En raison du **risque de réactions allergiques croisées entre la pholcodine et les curares** utilisés en anesthésie et réanimation comme agents bloquant la jonction neuromusculaire. Principaux médicaments contenant de la pholcodine : Biocalyptol®, Broncalène®, Dimétane®, Hexapneumine®, Poley enfants®. Ce risque est connu depuis 2009 et avait justifié le passage de ces médicaments parmi les spécialités à prescription obligatoire.

Il est par ailleurs rappelé aux patients d'**éviter toute auto-médication dans le contexte actuel, d'autant que la toux fait partie des symptômes**

Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. ACE2, IEC/ARA II et infections à COVID-19. <https://sfpt-fr.org/covid19>

Chen L et coll. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-COV-2

Vaduganathan M et coll. Renin-angiotensin system inhibitors in patients with Covid 19. N Engl J Med 2020 ; 30 mars. Doi:10.1056/NEJMs2005760.

Kuster GM et coll. SARS-CoV2 : should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19 ? Eur Heart J 2020. Doi :10.1093/eurheartj/ehaa235

Guo J et coll. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease : a viewpoint on the potential influence of angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. J Am Heart Ass 1 avril 2020.

<https://doi.org/10.1161/JAHA120.016219>.

par lesquels l'infection COVID-19 peut se manifester.

ANSM. Médicaments antitussifs à base de pholcodine et risque de réaction allergique aux curares dans le contexte de l'épidémie de COVID-19. Point d'information 17/04/2020.

IV- COVID-19 ET VACCINATIONS DES NOURRISSONS

Ces vaccinations peuvent et doivent être réalisées (avec les mesures barrières qui s'imposent pour protéger les nourrissons et leur famille et les professionnels de santé). Les visites médicales en vue de la vaccination des jeunes enfants ne peuvent être assurées à distance ni être différées.

Par contre, **pour les enfants de plus de 2 ans, les vaccinations recommandées peuvent être différées jusqu'à levée des mesures de confinement sauf dans les situations où la prévention vaccinale s'impose autour de cas ou après exposition (rougeole, méningite, coqueluche, varicelle...).**

HAS, Avis n°2020.0025/AC/SEESP du 01/04/2020 relatif au maintien de la vaccination des nourrissons dans le contexte de l'épidémie de COVID-19. Mis en ligne le 10/04/2020.

V- PAS DE RATTRAPAGE EN URGENCE DE LA VACCINATION ANTI PNEUMOCOCCIQUE CHEZ LES PATIENTS A RISQUE (ADULTE ET L'ENFANT APRES 2 ANS)

Il n'existe pas de donnée indiquant que ce vaccin protège contre les pneumopathies causées par le COVID-19. Il est considéré préférable de **reporter les rattrapages de ce vaccin chez les personnes de plus de 2 ans et à risque d'infections à pneumocoques.** Les sujets à risque sont les patients immunodéprimés ou porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposante à une infection à

pneumocoques. Il existe par ailleurs une tension dans l'approvisionnement en vaccin PNEUMOVAX.

HAS. Avis N° 2020.0027/AC/SEESP du 08/04/2020 relatif à la vaccination contre le pneumocoque dans le contexte de tensions en approvisionnement en vaccin Pneumovax et de l'épidémie de COVID-19 en France mis en ligne le 10/04/2020.

VI- L'ACADEMIE DE MEDECINE A PUBLIE UN COMMUNIQUE POUR METTRE EN GARDE SUR L'ARRET DE TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX SANS AVIS MEDICAL

Ce communiqué visait à attirer l'attention sur les risques liés à l'arrêt de traitements pris au long cours du fait d'un « contexte de peur, d'incertitude ou de rumeur ».

Parmi les exemples cités :

- **L'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire pour prévenir un risque de thrombose qui n'a aucune raison de voir sa prise interrompue** (pas d'effet anti-inflammatoire) alors que l'arrêt d'un tel traitement favorise indiscutablement la survenue de complications cardiovasculaires chez les patients chez qui ce traitement est indiqué (risque de récurrence

d'infarctus du myocarde ou d'AVC ischémique).

- **Les IEC et les sartans** : dans la mesure où il n'y a, selon les données actuellement disponibles, pas d'argument clair pour considérer que la prise de ces médicaments soit un facteur de gravité chez les patients infectés alors que l'HTA non contrôlée apparaît en être un (voir plus haut).
- **Les AINS** qui peuvent être indispensables chez certains patients atteints de rhumatisme inflammatoire (sauf en cas de survenue d'un syndrome infectieux). Il en est de même pour la prise d'une corticothérapie

au long cours dont l'arrêt brutal peut avoir des conséquences particulièrement délétères.

Académie Nationale de Médecine. Pandémie à Covid-19 : dangers des interruptions de traitement. Communiqué du 3 avril.

Il est par ailleurs rappelé que **pour les AINS, leur utilisation est formellement déconseillée dans le traitement de la fièvre liée au COVID-19, à remplacer par celle de paracétamol** (qui est aussi efficace sans interagir avec les phénomènes infectieux, mais en respectant bien la dose quotidienne à ne pas dépasser de 3g pendant 3j si fièvre, 5j si douleurs). Le risque de complications infectieuses pulmonaires avait été rappelé dans le VigipharmaAmiens de début avril.

VII- QUELQUES-UNES DES ACTIVITÉS DU SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE EN LIEN AVEC LA PANDÉMIE COVID-19

Celles-ci concernent :

1- **La recherche clinique**, le service de Pharmacologie Clinique étant porteur de 2 études en rapport avec le Covid-19, participe en tant que méthodologiste et/ou en réalisant les dosages des médicaments évalués à 9 études en rapport avec Covid-19 (dont l'étude Discovery).

2- **Le suivi thérapeutique** avec réalisation de mesures des concentrations plasmatiques de Kaletra (lopinavir/ritonavir) et Plaquenil (hydroxychloroquine) ainsi que d'autres antibiotiques (avec conseils pharmacologiques 5 j/7 pour le CHU, le GHT ainsi que pour d'autres centres hospitaliers de la région), 202 dosages de lopinavir/ritonavir et 89 dosages d'hydroxychloroquine ont été réalisés entre le 1^{er} mars et le 21 avril.

3- **Au niveau du centre régional de pharmacovigilance :**

- soutien apporté au SAMU concernant les appels pour des questions concernant les médicaments,
- réponses à des demandes d'information sur les médicaments pris par les patients présentant une infection Covid-19,
- recueil et analyse prioritaires des notifications d'effets indésirables des médicaments concernant les patients Covid-19.