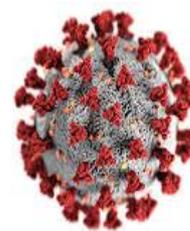


**BULLETIN DE  
PHARMACOVIGILANCE  
SPECIAL COVID-19  
MAI 2020**



**Coronavirus  
COVID-19**



**CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATERIOVIGILANCE**

**CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATERIOVIGILANCE**



**Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance**

Route petit staoueli, Dely Brahim

Tel : 213 (0) 23 36 75 02

Fax : 213 (0) 23 36 75 29

Site web: [www.cnpm.org.dz](http://www.cnpm.org.dz)

Email: [cnpm@cnpm.org.dz](mailto:cnpm@cnpm.org.dz)

**Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques**

Route petit staoueli, Dely Brahim

Tel : 023 36 75 13

Fax : 023 36 75 23

**Institut Pasteur d'Algérie**

Route petit staoueli, Dely Brahim

Tel : 213 (0) 23367504

Fax : 213(0)23367549

Site web: [www.pasteur.dz](http://www.pasteur.dz)

**Centre National de Toxicologie**

Route petit staoueli, Dely Brahim

Tel : 213(0)23 36 75 17

213(0)23 36 75 30

Fax : 213(0)23 36 75 26

Site web : [www.cnt.dz](http://www.cnt.dz)

- Cas de pharmacovigilance
- Lu pour vous
- Alertes
- Rapport bénéfices - Risques des médicaments
- Actualités



## SOMMAIRE

**Covid 19, du virus a la clinique.**

**Activité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.**

**Médicaments en études dans les traitements spécifiques de la covid-19.**

**Traitements spécifiques de la covid 19.**

**Risque d'allongement de l'intervalle qt avec la chloroquine et l'hydroxychloroquine.**

**Hydroxychloroquine et clarithromycine.**

**Médicaments antitussifs à base de pholcodine et risque de réactions allergiques aux curares dans le contexte de l'épidémie de covid-19.**

**Les inhibiteurs du système renine-angiotensine-aldosterone chez les patients atteints de la covid-19.**

**Hydroxychloroquine chez l'insuffisant rénal.**

**La covid-19 chez les femmes enceintes.**

**Vaccination et covid -19.**

**Compléments alimentaires et covid 19.**

**Rôle du respirateur dans le covid-19.**

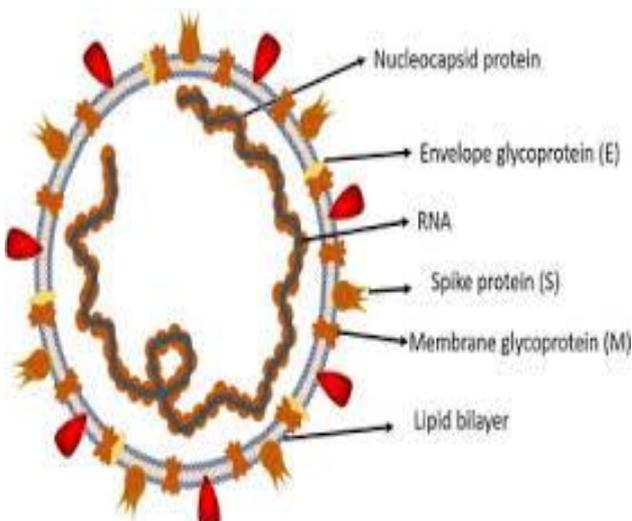
**Fiche de déclaration spéciale protocole Covid-19.**



**Covid 19, du virus à la clinique**

**Le virus :**

Le Covid 19 est une maladie infectieuse, causée par un virus appartenant à la famille des coronavirus, actuellement identifié sous le nom de **SARS-CoV-2**. Le réservoir du virus est probablement animal. Même si le SARS-CoV-2 est très proche d'un virus détecté chez la chauve-souris, l'animal à l'origine de la transmission à l'homme, n'a pas encore été identifié avec certitude. Plusieurs publications suggèrent que le pangolin, petit mammifère consommé dans le sud de la Chine, pourrait être impliqué comme hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l'homme (1).



**Physiopathologie du Covid 19 :**

Le mécanisme de l'infection par le virus SARS-CoV-2, reste encore largement incompris (2).

Le virus SARS- CoV-2 a pour récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (**ACE2**) membranaire. L'ACE2 est exprimée dans l'épithélium pulmonaire, mais aussi, dans le système nerveux central, le cœur, les vaisseaux, le rein, et les testicules. Elle est aussi fortement exprimée dans l'intestin où elle joue un rôle important dans l'absorption de certains acides aminés, fait intéressant quand on connaît la prévalence de l'atteinte digestive dans la COVID-19 (2). Par ailleurs, le récepteur ACE2 seul ne permet pas le passage du SARS-CoV-2 dans la cellule. Le virus se fixe à sa cellule cible en se liant au récepteur ACE2 par l'intermédiaire de sa sous-unité S1 de la protéine S (la protéine du Spike). La pénétration intracellulaire du virus nécessite une étape supplémentaire, à savoir le clivage ou *priming* de la protéine S par des protéases intracellulaires, ce qui libère alors un site de la sous-unité S2 responsable de la fusion du virus avec la membrane cellulaire.



## **Signes cliniques :**

La durée de l'incubation est en moyenne de 5 jours, avec des extrêmes allant de 2 à 12 jours (4).

L'installation des symptômes se fait progressivement sur plusieurs jours, contrairement à la grippe qui débute brutalement (4).

Les premiers symptômes sont peu spécifiques : maux de tête, douleurs musculaires, fatigue (4).

La fièvre et les signes respiratoires arrivent secondairement, souvent deux ou trois jours après les premiers symptômes (4).

Le tableau clinique de l'infection par le coronavirus est variable, allant de l'absence de symptômes (cas asymptomatiques) jusqu'aux symptômes suivants (4):

### **Signes fréquents :**

1- Fièvre, toux et difficultés respiratoires (dyspnée, maux de gorge, expectoration, essoufflement).

2- Asthénie, céphalée, myalgies.

### **Signes peu fréquents :**

1-Diarrhée, nausées et vomissements.

2- Sueurs

3- Hémoptysie, rhinorrhée, pneumothorax.

4- Conjonctivite.

5-Adénopathies.

6-Rash cutané.

### **Autres signes atypiques :**

1-Perte de l'odorat et du goût.

2-Perte de mémoire et confusion

3- Myocardite, encéphalite, péricardite, inflammation des testicules, etc.

La réalisation d'un scanner thoracique montre presque toujours une pneumonie touchant les deux poumons avec des anomalies à distribution postérieure et sous-pleurale, associant des images en « verre dépoli », foyers de condensation alvéolaire, opacités linéaires, mais également épaissement des parois bronchiques et plus rarement pleurésie et épanchement péricardique (4).

La gravité des signes cliniques nécessite le maintien à l'hôpital d'environ 20% des malades et 5% nécessitent une admission en réanimation. Les formes les plus graves sont observées principalement chez des personnes vulnérables en raison de leur âge (plus de 70 ans) ou de maladies associées (4).

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue « SDRA » est l'événement immunopathologique commun pour le SRAS-CoV-2, SRAS-CoV et les infections MERS-CoV. L'un des principaux mécanismes du SDRA est la tempête de cytokines, inflammatoires qui va déclencher une violente attaque du système immunitaire contre l'organisme, provoquant le SDRA et de multiples défaillances d'organes, jusqu'au décès (3).

## **BIBLIOGRAPHIE :**

1-"Maladie COVID-19 (nouveau coronavirus) ". <https://www.pasteur.fr> . Consulté le 20 Avril 2020 : 15 pages.



2-"Synthèse ACE2 et covid- 19".

<http://www.societedepysiologie.org>

mis à jour le 09 Avril 2020 : 05 pages.

3- Li et Coll. "Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19" J Pharmacol Analysis. consulté le 27 Avril 2020 :07 pages.

4 - "Signes cliniques Covid 19"www.chu-lyon.fr. Mis à jour le 02 Avril 2020 : 75 pages.

### Activité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine

La maladie COVID-19, est une pathologie infectieuse provoquée par un nouveau virus qui n'avait encore jamais été identifié chez l'être humain.

Il n'existe pas de médicament spécifique permettant de prévenir ou de traiter la COVID-19.

Cependant, pour la prise en charge des patients atteints de cette affection, certaines classes thérapeutiques peuvent être utiles comme des antipaludéens de synthèse, la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, indiqués en 1<sup>ère</sup> intention ou des antirétroviraux, Lopinavir/Ritonavir ou Atazanavir etc.

La chloroquine présente plusieurs mécanismes pouvant expliquer son action antivirale (1).

**1) Inhibition de la quinone réductase 2 :** l'absence de glycosilation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pouvant empêcher la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans les cellules.

### 2) Alcalinisation des endosomes :

La chloroquine et l'hydroxychloroquine pourraient perturber le processus d'acidification en empêchant la maturation de l'endosome et son transport et la libération ultérieure de virions.

**3) Interférence avec la modification post-traductionnelle des protéines virales dans le Golgi :** le bourgeonnement du virus nécessite une protéine M qui pourrait être affectée par la chloroquine.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont par ailleurs connues pour leurs effets anti-inflammatoires et la raison pour laquelle elles sont utilisées dans les maladies auto-immunes/inflammatoires par :

- Inhibition de la phosphorylation par activation de la protéine kinase activée qui est souvent nécessaire pour finaliser la réplication virale.
- Inhibition des cytokines.

### BIBLIOGRAPHIE :

- 1- Curtin F et Coll. "Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19: évaluation pharmacologique". Guidelines COVID Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques. Consulté le 27Avril 2020 :12 pages.

Alors que l'épidémie Covid-19 terrorise la planète, scientifiques et médecins, cherchent l'arme thérapeutique pour soigner les patients (1). A ce jour, aucun traitement spécifique n'a été identifié (1). Plusieurs équipes de scientifiques s'activent dans le monde pour trouver un traitement efficace, ainsi qu'un vaccin (3). Dans l'attente, le traitement repose beaucoup sur des hypothèses (3). Plusieurs études ont été lancées dont voici les principales :

### **1. Etude sur Chloroquine et hydroxychloroquine :**

Une étude française ouverte, non randomisée portant sur 36 patients a fait état d'une amélioration de la clairance virologique avec l'*hydroxychloroquine*, par rapport aux patients témoins recevant des soins de soutien standard (8). Les auteurs ont aussi indiqué que l'association azithromycine - *hydroxychloroquine* chez 6 patients a entraîné une baisse de la clairance virale supérieure par rapport à l'*hydroxychloroquine* en monothérapie (8). Malgré ces résultats prometteurs, cette étude présentait des limites majeures qui sont :

- Un échantillon de petite taille (20 dans le groupe d'intervention et 6 recevant l'association *hydroxychloroquine* - *azithromycine*) (8).
- Le retrait de 6 patients du groupe *hydroxychloroquine* de l'analyse en raison de l'arrêt précoce du traitement résultant d'une maladie grave ou d'une intolérance au médicament (8).
  - Des charges virales de base variables entre les groupes recevant

l'*hydroxychloroquine* en monothérapie et ceux recevant une thérapie combinée; aucun résultat clinique ou de sécurité n'a été signalé (8).

Une étude chinoise prospective portant sur 30 patients, a comparé l'*hydroxychloroquine* avec des soins standards (soins de soutien, interféron et autres antiviraux) à des soins standards seuls, aucune différence n'a été constatée dans les résultats virologiques (8). La *chloroquine* et l'*hydroxychloroquine* sont relativement bien tolérées (8).

Cependant, ces deux médicaments ont provoqué des effets indésirables rares et graves (<10%), notamment un allongement de l'intervalle QTc, une hypoglycémie, des effets neuropsychiatriques et une rétinopathie (8).

L'*hydroxychloroquine* fait partie de l'essai clinique Discovery lancé le 22 mars 2020 sur 3200 patients Européens atteints du coronavirus. C'est un essai clinique multicentrique, adaptatif, randomisé et ouvert, comportant cinq bras :

- Patients sous traitement standards ;
- Patients sous traitement standards + *Remdesivir* ;
- Patients sous traitement standards + *Lopinavir/Ritonavir* ;
- Patients sous traitement standards + *Lopinavir/Ritonavir* plus interféron  $\beta$ -1a ;
- Patients sous traitement standards + *Hydroxychloroquine* (1,2, 16).

Beaucoup d'autres études sur la chloroquine sont en cours de part le monde.



## **2. Etude sur les Antiviraux :**

Le **Remdesivir** est un dérivé monophosphate d'un analogue nucléosidique de l'adénine (4). C'est un médicament doté d'une large activité antivirale qui inhibe la réplication virale par interruption prématurée de la transcription d'ARN (6). Il fait actuellement l'objet d'essais cliniques randomisés dans la prise en charge des formes graves de Covid-19 (essai thérapeutique comparatif en Chine avec la coordination de l'OMS, un autre essai clinique aux Etats-Unis est en cours) (4,1).

**L'association Lopinavir/Ritonavir :** a démontré une activité *in vitro* contre d'autres nouveaux coronavirus par l'inhibition de la protéase de type 3-chymotrypsine (8). Les premiers rapports sur *le lopinavir/ritonavir* pour le traitement de la COVID-19 sont principalement des rapports de cas et de petites études de cohorte rétrospectives, non randomisées, rendant difficile la détermination de l'effet direct du *lopinavir/ritonavir* sur le traitement (8).

Un essai récent, (financé par Major Projects of National Science and Technology on New Drug Creation and Development et autres), a comparé 99 patients recevant *lopinavir/ritonavir* à 100 patients recevant le traitement standard (4,14). Les résultats sont en faveur d'un effet bénéfique de l'association *lopinavir/ritonavir* sans que l'étude ait la puissance nécessaire pour le montrer (4).

Le critère de jugement principal était clinique. La mortalité à 28 jours n'était pas statistiquement différente entre les 2 groupes (4).

Il n'y avait pas de différence non plus concernant la charge virale dans les deux groupes. Les auteurs concluent qu'un traitement par *lopinavir/ritonavir* n'apporte pas de bénéfice par rapport au traitement standard chez ces patients hospitalisés pour une forme grave de COVID-19 (4).

- Dans un autre essai clinique incluant 199 patients atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée en laboratoire, la combinaison *lopinavir/ritonavir* n'était pas associée à une amélioration clinique par rapport aux procédures de soins standards (9).

D'autres antirétroviraux font l'objet d'essais cliniques, exemple : le darunavir, l'oseltamivir, le favipiravir, umifenovir, etc. (8).

## **3. Plasma des patients guéris**

Un traitement expérimental pour COVID 19 consistait en l'utilisation de plasma de convalescence prélevé sur des personnes guéries de la COVID-19 (11).

Une étude préliminaire réalisée sur 5 patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA), l'administration de plasma de convalescence contenant des anticorps neutralisants a été suivie d'une amélioration de leur état clinique (7, 10).

La taille limitée de l'échantillon et la conception de l'étude ne permettent pas de se prononcer définitivement sur l'efficacité potentielle de ce traitement, et ces observations doivent être évaluées dans le cadre d'essais cliniques (10).

## **4. Immuno-modulateurs: sarilumab, tocilizumab etc.**

D'autres médicaments utilisés pour agir sur le système immunitaire pour contrer "l'orage de cytokines"(1).

**Le tocilizumab** : un anticorps monoclonal antagoniste du récepteur de l'IL-6, le *tocilizumab* a été utilisé dans de petites séries de cas graves de la COVID-19 avec des premiers rapports de succès (8). Un rapport sur 21 patients a montré que l'utilisation de *tocilizumab*, a été associée à une amélioration clinique chez 91 % des patients (8).

L'absence d'un groupe témoin limite l'interprétation de l'effet spécifique du médicament et justifie la prudence jusqu'à ce que des données plus rigoureuses ne soient disponibles (8).

**Le sarilumab** : un autre antagoniste du récepteur de IL-6, est étudié dans un essai multicentrique, en double aveugle, réalisée par Sanofi, chez des patients hospitalisés souffrant d'une COVID-19 grave (8, 15).

D'autres anticorps monoclonaux ou agents immunomodulateurs sont en cours d'essais cliniques avec le *bévacizumab*, le *finngolimod* et l'*éculizumab* (8).

## **5. Vaccins**

Dans le contexte de l'épidémie actuelle de COVID-19, les vaccins contribueront à contrôler et à réduire la transmission des maladies en créant une immunité collective, en plus de protéger les individus en bonne santé contre l'infection (6).

Il existe actuellement 54 candidats vaccins pour le COVID-19, 51 candidats en phase préclinique. Les résultats sont en cours (12).

## **Conclusions**

La pandémie de la maladie COVID-19 représente la plus grande crise mondiale de santé publique de cette génération et, potentiellement, depuis l'épidémie de grippe pandémique de 1918 (9). De nombreux essais cliniques ont été lancés pour identifier les traitements potentiels de cette affection.

Aucune thérapie ne s'est avérée efficace à ce jour (9).

Le volume considérable et le rythme rapide de données de la littérature publiées sur le traitement du COVID-19 montre que les résultats et les recommandations de la recherche évoluent constamment à mesure que de nouvelles preuves apparaissent (9).

## **BIBLIOGRAPHIE :**

- 1-"Traitement du coronavirus : quels sont les essais les plus prometteurs ?"consulté le 13 Avril 2020 : 12 pages.
- 2- "Covid-19: rechute, prise de température, les dernières infos" consulté le 14 Avril 2020 :14 pages.
- 3- "Traitement du coronavirus : quels sont les traitements connus à ce jour ?"consulté le 16 Avril 2020 : 28 pages
- 4- HCSP "Avis : relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 " consulté le 19 Avril 2020 : 23 pages.
- 5- EMA "COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programme" Consulté le 19 Avril 2020 :2 pages.
- 6- Pang J et Coll. "Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review" *Clin Med* 2020; **9**, (623): 33 pages.

- 7- Sanders. JM et Coll "Pharmacologic treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)" *JAMA*,2020
- 8- Rosa SGV et Coll "Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment" *Rev Panam Salud Publica* **44**, 2020: 13 pages
- 9- Chen. C et Coll. "NCBI: Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma" consulté le 27 Avril 2020: 02 pages.
- 10- FDA "Investigational COVID-19 Convalescent Plasma" consulté le 27 Avril 2020 : 12 pages
- 11- PAHO "summary on Advances in the Development of Vaccines against COVID-19" consulté le 27/04/2020 : 5 pages
- 12- Nau. J et Coll "Vaccins anti-covid-19 : les recherches de Johnson & Johnson, Sanofi et Pasteur" *Rev Med Suisse* 2020; **16** : 754-755
- 14- Cao. B et Coll. " NCBI : A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19"consulté le 02 Mai 2020 : 02 pages.
- 15- "Sanofi and Regeneron begin global Kevzara® (sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19" consulté le 03 mai 2020 : 04 pages
- 16- "Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy)" consulté le 03 Mai 2020 : 11 pages.
- 17- "Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19" consulté le 06 Mai 2020 : 12 pages.

### Traitements spécifiques de la COVID 19



Dans le but de la standardisation de la prise en charge d'un patient atteint de COVID-19 et conformément aux recommandations des experts se basant sur l'état actuel des connaissances, une note ministérielle (1) relative au traitement spécifique de cette maladie a été établie, mentionnant que (1):

1/ La prescription du traitement spécifique est destinée aux :

- Cas bénins confirmés ;
- Cas symptomatiques présentant des images spécifiques du Covid-19 à l'examen tomodensitométrique thoracique avec un premier test PCR négatif ou non encore fait.

2/ Le traitement spécifique doit être :

- Prescrit en milieu hospitalier;
- Assuré en l'absence de contre-indication, et après avoir pratiqué un ECG ;
- Conduit sous surveillance médicale.

3/Le traitement spécifique des cas de la Covid-19 fera appel aux médicaments suivants :

- L'*hydroxychloroquine* Cp 200 mg à raison de 200 mg, 3 fois par jour pendant 10 jours en association avec l'*azithromycine* Cp 250 mg à raison de 500 mg le premier jour suivi de 250 mg par jour les 4 jours suivants.

4/ Le traitement alternatif fera appel aux médicaments suivants :

- *Lopinavir / Ritonavir* Cp 200/50 mg à raison de 2 Cp 2 fois par jour pendant 5 à 7 jours, en respectant les règles d'utilisation.

5/ Pour les formes bénignes et dès la régression de tous les symptômes, la poursuite du traitement en ambulatoire peut

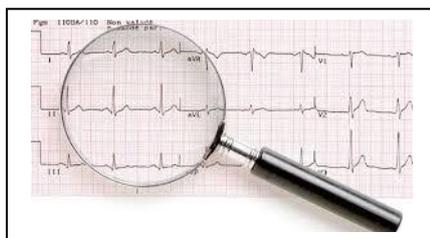
être envisagée par le médecin hospitalier soignant sous réserve d'un confinement stricte à domicile et d'un contrôle régulier.

6/ Tout effet indésirable doit être signalé au Centre National de Pharmacovigilance et de Matériorigilance conformément aux procédures établies.

### BIBLIOGRAPHIE :

- 1- Note ministérielle additive N°6 du 06 Avril 2020 relative au traitement spécifique des cas de COVID 19

### Risque d'allongement de l'intervalle QT avec la chloroquine et l'hydrochloroquine



La *chloroquine* et l'*hydrochloroquine* sont commercialisés depuis des décennies pour le traitement du paludisme et certaines maladies auto-immunes. Depuis l'avènement du coronavirus, elles sont étudiées dans le monde entier pour leur potentiel à traiter le coronavirus (COVID-19). Cependant, l'efficacité de ce traitement n'a pas encore été démontrée par les études (1,2).

La *chloroquine* et l'*hydrochloroquine* ont des effets indésirables cardiaques graves. Des cas d'arythmies graves ont été rapportés à type d'allongement de l'intervalle QT associant dans certains cas la survenue d'arythmies ventriculaires polymorphes à type de torsades de pointes. Ils ont été rapportés lors de surdosage mais aussi à dose thérapeutique (1, 2,3).

Ce risque cardiaque est plus important à partir d'un intervalle QT corrigé\* (QTc)  $\geq 500$  ms. Il pourrait être fortement potentialisé par les facteurs suivants (2) :

- 1- Les antécédents d'allongement de l'intervalle QT : Congénitales ou acquises (pathologique ou médicamenteux);
2. Les troubles métaboliques spécifiques à la maladie COVID-19: les patients infectés par la COVID-19 ont une activation du système rénine angiotensine-aldostérone et peuvent avoir des hypokaliémies profondes ( $< 3.0$  mmol/L) ;
- 3- L'association de plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT (Exemple l'*azithromycine*) ;
- 4- Une fréquence cardiaque ralentie ( $< 55$  bat/min) ;
- 5- Le sexe féminin.

Pour cela, des mesures sont nécessaires pour minimiser le risque de survenue d'un allongement de l'intervalle QT avec la *chloroquine* et l'*hydrochloroquine* à savoir (2) :

- I- Instaurer une surveillance cardiaque avant et durant le traitement :
  1. Réaliser un ECG avant toute administration de la *chloroquine* ou de l'*hydrochloroquine*.
  2. Réaliser un ECG dans les 3h à 4h suivant la première 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 symptômes pouvant faire évoquer un trouble du rythme cardiaque (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale, etc.).

\*QT corrigé: la valeur de QT est variable selon la fréquence cardiaque et doit être normalisée afin de pouvoir le comparer, c'est ce qu'on appelle QT corrigé.



3. Surveiller plus étroitement le patient si  $480\text{ms} < \text{QTc} < 500\text{ms}$ .
4. Diminuer ou arrêter le traitement si le  $\text{QTc}$  est  $\geq 500\text{ms}$ . Un monitoring cardiaque continu doit être mis en place jusqu'à la normalisation de l'ECG.

II- Vérifier pendant toute la durée du traitement que la kaliémie  $\geq 4.0 \text{ mmol/L}$ .

III. Prescrire en cas d'hypokaliémie, une supplémentation potassique, voire des épargnants potassiques (*chlorhydrate d'amiloride*).

IV. Instaurer un Suivi Thérapeutique Pharmacologique :

1. Un premier dosage plasmatique de l'*hydrochloroquine* peut être proposé entre J2 et J4 du traitement ;
2. Une valeur seuil de  $100 \text{ ng/ml}$  ( $\mu\text{g/l}$ ) a minima est préconisée en résiduel (une à deux heures avant la prise, en cas d'administration biquotidienne).

**En pratique**, l'utilisation de la *chloroquine* ou de l'*hydroxychloroquine* ne doit se faire qu'en milieu hospitalier dans le cas du coronavirus (covid-19) car une surveillance cardiaque stricte est nécessaire et une vigilance intensive pour la sécurité des patients.

### BIBLIOGRAPHIE :

1. ANSM "Plaquenil et Kaletra : les traitements testés pour soigner les patients COVID-19 ne doivent être utilisés qu'à l'hôpital". Consulté le 10 Avril 2020. 01 page.

2- Réseau Français des centres régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) "Point d'information à destination des professionnels de santé" [www.rfcrpv.fr](http://www.rfcrpv.fr). Consulté le 04 Avril 2020 : 02 pages.

3- ANSM- "Médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19 : une surveillance renforcée des effets indésirables". [www.anism.santé.fr](http://www.anism.santé.fr). Consulté le 10 Avril 2020 : 01 page.

### Hydroxychloroquine et clarithromycine



L'évaluation des données relatives au risque d'allongement du QT et/ou de torsades de pointes par la *chloroquine* et l'*hydroxychloroquine* a conduit à classer ces médicaments comme suit :

- La *chloroquine* dans le groupe 2 des médicaments susceptibles de causer des torsades de pointe (Torsades de pointe possible).
- L'*hydroxychloroquine* dans le groupe 3 des substances à risque «conditionnel», après le groupe 1 « Torsades de pointe documentées » et le groupe 2 « Torsades de pointe possibles ».
- Il est important de rappeler que leur métabolisme se fait par double déalkylation via le CYP3A4 et le CYP2C8 pour aboutir à la bisdeséthyl chloroquine. Ce métabolite terminal est commun pour les deux médicaments, mais les métabolites intermédiaires issus de la première

désacétylation se distinguent l'un de l'autre par le radical impacté et la présence ou non du groupement hydroxylé, qui suffisent à expliquer des interactions différentes.

Les métabolites des deux médicaments, sont retrouvés dans le sang et l'urine :

- Les métabolites de la *chloroquine* (actifs) sont équipotents à la molécule mère.
- Les métabolites de l'*hydroxychloroquine*, auraient une activité supérieure à la molécule mère.

Les deux molécules diffèrent en termes de **toxicité** :

- La toxicité de la *chloroquine* s'exprime sur un mode aigu,
- La toxicité de l'*hydroxychloroquine* est une toxicité cumulative, au long cours.

Cependant, les effets indésirables cardiaques à type d'arrêt cardiaque, fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations, sont peu fréquents.

Le risque d'observer une interaction cliniquement significative entre la *clarithromycine* et l'*hydroxychloroquine* est important, et ainsi le risque d'augmenter les effets indésirables spécifiques de l'*hydroxychloroquine* pour les raisons suivantes:

- L'*hydroxychloroquine* est fortement métabolisée par le foie via le CYP3A4 et le CYP 2C8) ;
- L'*hydroxychloroquine* est fortement métabolisée par le foie par les mêmes cytochromes P 450 que pour la *clarithromycine* qui est un inhibiteur enzymatique risquant de produire une intoxication par accumulation de la chloroquine.

**En pratique**, la prescription de l'association "*clarithromycine* et l'*hydroxychloroquine*" doit faire l'objet d'une précaution d'emploi tenant compte du risque d'interaction cliniquement significative et ainsi le risque d'augmentation des effets indésirables spécifiques de l'*hydroxychloroquine*.

## BIBLIOGRAPHIE :

- 1- ANSM "Interactions médicamenteuses". Consulté le 14 Mars 2020 : 20 pages.
- 2-ANSM "RCP - Clarithromycine" Consulté le 14 Mars 2020 : 15 pages.
- 3-ANSM "RCP - Azithromycine" Consulté le 14 Mars 2020 : 12 pages.

**Médicaments antitussifs à base de pholcodine et risque de réactions allergiques aux curares dans le contexte de l'épidémie du COVID-19**



La *pholcodine*, médicament utilisé dans le traitement des toux sèches et d'irritation (toux non productive gênante) chez l'enfant et l'adulte (1,2).

Les données actuellement disponibles suggèrent que la *pholcodine*, contenue dans plusieurs antitussifs, pourrait être à l'origine d'accidents lors de certaines anesthésies utilisant les curares à cause du risque d'allergie croisée avec les agents myorelaxants (de type curare).

Ont été rapportés des cas de réactions allergiques aux curares après utilisation de *pholcodine*, rares mais graves (chocs anaphylactiques) (1,2).

Dans le contexte actuel de pandémie de COVID-19, par mesure de précaution (2), il est recommandé :

**1/Aux professionnels de santé :** de ne pas prescrire de spécialité à base de *pholcodine* dans le traitement des symptômes de la toux, afin de réduire le risque de réactions allergiques croisées en cas d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 nécessitant l'admission du patient en service de réanimation.

**2/ Aux patients :** de ne pas utiliser de médicaments à base de *pholcodine* en cas de toux, et d'éviter de s'automédiquer devant tout symptôme évocateur d'une infection COVID-19.

**En pratique.** Les médicaments à base de *pholcodine* sont à éviter dans le traitement de la toux évocatrice d'une infection COVID-19 pour éviter les risques d'allergies croisées avec les agents myorelaxants.

## BIBLIOGRAPHIE :

- 1- ANSM "Information importante de pharmacovigilance relative au rôle potentiel de la *pholcodine* dans la sensibilisation aux curares". Mise à jour Avril 2011: 02 pages.
- 2- ANSM "Médicaments antitussifs à base de *pholcodine* et risque de réaction allergique aux curares dans le contexte de l'épidémie de COVID-19". Mise à jour le 14 Avril 2020 : 01 pages.

### Les inhibiteurs du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone chez les patients atteints de COVID-19

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires sont à haut risque de développer une forme sévère en cas d'infection au virus SARS-CoV-2(1). L'explication donnée par les études se trouve dans la surexpression chez ces patients du récepteur de l'enzyme de conversion dit **ACE-2** qui est le récepteur fonctionnel du SRAS-CoV-2 (2).

Les récepteurs ACE-2 semblent être exprimés sur les membranes cellulaires de divers organes dont le cœur (3). Leur rôle physiologique est de réguler négativement le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) en réduisant la concentration en angiotensine II par sa conversion en angiotensine 1-7 (4); un peptide vasodilatateur, anti-inflammatoire et anti-fibrosant (activité opposée à celle de l'angiotensine) (3,4).

Les taux d'ACE-2 peuvent être augmentés par l'utilisation des inhibiteurs du SRAA tels que les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARAII) et les Inhibiteurs de l'enzyme de Conversion (IEC), qui en s'opposant aux effets de l'angiotensine II vont stimuler en retour sa synthèse, cette augmentation d'angiotensine II dans l'organisme serait capable d'induire une surexpression des ACE-2 (3,5). Cette surexpression soulève des préoccupations concernant l'innocuité des inhibiteurs du SRAA chez les patients atteints de Covid-19 (6). Mais, aucune étude n'a évalué les effets des inhibiteurs du SRAA dans la Covid-19.

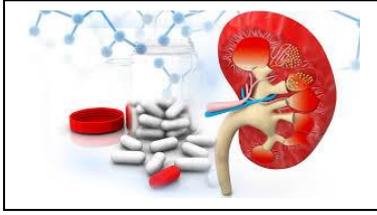
Les ACE-2 semblent jouer un rôle délétère lors de la phase de contamination virale par le Covid-19 puisque servant de porte d'entrée pour le virus, et dont le niveau de sévérité pourrait être corrélé au niveau d'expression d'ACE-2. Cependant, ils ont un rôle bénéfique lors de la phase de lésions tissulaires inflammatoires causées par la Covid-19 en agissant comme un puissant anti-inflammatoire grâce au peptide angiotensine 1-7 (8). Le retrait brutal des inhibiteurs du SRAA chez les patients à haut risque (antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque) et atteints de la maladie Covid-19 pourrait entraîner une instabilité clinique et des effets néfastes sur l'état de santé de ces patients (2,6).

**En pratique,** jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles, il est impératif que les inhibiteurs du SRAA soient poursuivis chez ces patients (3,6).

## BIBLIOGRAPHIE :

- 1- Zhou F et Coll. "Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study" *Lancet* 2020; 395(10229) : 1054-1062.
- 2- Montastruc F. "COVID-19 et Système Rénine- Angiotensine –Aldostérone" Bulletin d'Information en Pharmacol Clin de la région d'occitanie 2020 : 7 pages
- 3- Société Française de Pharmacologie et de thérapeutique. "Système rénine-angiotensine-aldostérone et infections à COVID-19"[www.em-consulte.com/em/covid-19/IEC-ARA2-](http://www.em-consulte.com/em/covid-19/IEC-ARA2-) Consulté le 14 Avril 2020
- 4- Chamsi-Pasha M et Coll. "Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Therapeutic Target for Heart Failure" *Current Heart Failure Reports* 2014 ; 1 (11): 58-63.
- 5- Zheng Y et Coll. "COVID-19 and the cardiovascular system" *Nat Rev Cardiol* 2020.
- 6- Vaduganathan M et Coll. "Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19" *N Eng J Med* 2020: 7p.
- 7- Hofmann H et Coll. "Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor" *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319 (4) : 1216-1221.
- 8- Kuba K et Coll. "Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases" *Curr Opin Pharmacol* 2006 ; 6 (3) :271-276.

## Hydroxychloroquine chez l'insuffisant rénal.



L'hydroxychloroquine appartient à la classe des amino-4 quinoléines. Elle s'est montrée bénéfique chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux, en particulier de lupus discoïde chronique (1).

L'hydroxychloroquine présente une longue demi-vie ce qui doit justifier la surveillance de l'apparition de réactions indésirables chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou terminale pendant et après leur traitement (1).

Il faudra donc, apporter une attention particulière à ces patients, surtout si elle est utilisée avec des médicaments connus pour leurs effets néphrotoxiques (1).

En cas de symptômes de toxicité graves dus à un surdosage ou à une sensibilité, on suggère d'administrer du chlorure d'ammonium (8 g par jour à doses fractionnées pour les adultes) pendant 3 ou 4 jours par semaine pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement, car l'acidification de l'urine augmente l'excrétion rénale des amino 4 quinoléines de 20 % à 90 % (1).

**Au total**, faire preuve de prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une acidose métabolique lors de l'administration de l'hydroxychloroquine (1).

## BIBLIOGRAPHIE :

- 1- Monographie du produit "plaquenil" Sanofi : mise à jour 26 août 2019 : 29 pages.
- 2- ANSM "Plaquenil et Kaletra : les traitements testés pour soigner les patients COVID-19 ne doivent être utilisés qu'à l'hôpital". [www.ansm.santé.fr](http://www.ansm.santé.fr). Consulté le 10 Avril 2020 : 01 page.
- 3- Réseau Français des centres régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV)"Point d'information à destination des professionnels de santé". [www.rfcrpv.fr](http://www.rfcrpv.fr). Consulté le 04 Avril 2020 : 02 pages.

## Le covid-19 chez les femmes enceintes

Les femmes enceintes sont plus vulnérables aux infections par baisse de leur système immunitaire. Par conséquent, l'épidémie de COVID-19 pourrait avoir de graves conséquences sur celles-ci.

Les manifestations cliniques et biologiques de l'infection à Covid-19 chez les femmes enceintes sont semblables à celles observées chez les autres individus, soit fièvre, toux, myalgies, maux de gorge, lymphopénie ainsi que pneumonie (1).

La transmission verticale mère-enfant n'est pas clairement élucidée. Une étude réalisée en Chine sur 38 femmes enceintes atteintes de COVID-19 et leurs nouveau-nés, a signalé qu'aucun cas de transmission intra-utérin du SRAS-CoV-2 n'a été confirmé. Tous les échantillons des nouveaux nés testés, y compris dans certains cas les placentas, étaient négatifs (2).

Une équipe a étudié la possibilité de transmission intra-utérine du SARS CoV-2 en analysant le liquide amniotique, le sang du cordon et les prélèvements de gorge à la naissance pour vérifier la possibilité d'une infection foétale intra-utérine.

Les résultats montrent que le SRAS-CoV-2 était négatif dans tous les échantillons ci-dessus, ce qui suggère qu'aucune infection foétale intra-utérine n'est survenue à la suite d'une infection par SARS CoV-2 pendant un stade avancé de la grossesse (3).

Une autre étude a retrouvée la présence d'anticorps Ig M spécifiques au virus du sang néonatal immédiatement après la naissance, avec des tests négatifs sur RT-PCR de frottis nasopharyngé, chez les nouveau-nés dont la mère était infectée par le SRAS-CoV2. Étant donné que les IgM ne traversent pas généralement la barrière placentaire en raison de leur structure, il est possible alors que les IgM soient produites chez le fœtus en réponse à une transmission verticale du virus. Cependant, ceci n'est pas une preuve concluante et peut également être due à des altérations placentaires permettant le passage des IgM ou à des tests faussement positifs (4, 5).

Ainsi, le moment et le mode d'accouchement doivent être individualisés en fonction de la gravité de la maladie, des comorbidités existantes telles que le diabète, les maladies cardiaques, antécédents obstétricaux ainsi que l'âge gestationnel.

Dans les cas stables répondant au traitement, la grossesse peut être poursuivie, en imposant une surveillance régulière des signes vitaux maternels (température, fréquence cardiaque, tension artérielle, fréquence respiratoire et saturation en oxygène par oxymétrie de pouls). Une évaluation dynamique des électrolytes et de l'équilibre hydrique, des gaz du sang artériel et de l'état acido-basique est requise.

Dans les cas critiques l'accouchement précoce peut être recommandé et l'interruption de grossesse peut être envisagée (6).

Deux cas d'infection néonatale au COVID-19 ont été confirmés jusqu'à présent 36 heures et 17 jours après la naissance. Par conséquent, une séparation temporaire du nouveau-né de la maman infectée pendant au moins 2 semaines sont recommandés pour minimiser le risque de transmission virale. Le nouveau-né doit être pris en charge dans une salle d'isolement et surveillé attentivement pour tout signe d'infection. Au cours de cette période l'allaitement direct n'est pas recommandé (7).

Il est recommandé au personnel médical de classer les femmes enceintes atteintes du covid 19 en trois groupes selon la gravité ;

1. Légers (patient symptomatique avec signes vitaux stables),
2. Sévères (fréquence respiratoire  $\geq 30$  / min, SaO<sub>2</sub> au repos  $\leq 93\%$ , pression partielle d'oxygène dans le sang artériel (PaO<sub>2</sub>) / concentration en oxygène (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  mmHg),
3. Critiques (choc avec insuffisance organique, insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique ou hypoxémie réfractaire nécessitant une oxygénation).

Tout le personnel médical s'occupant des patients atteints de COVID-19 doit utiliser un équipement de protection individuelle, y compris une blouse, des masques spécifiques, des lunettes et des gants (8).

**Au total**, les recommandations cliniques pour la gestion de l'infection à SARS CoV-2 pendant la grossesse doivent être basées sur les données de l'épidémie actuelle plutôt que sur l'expérience limitée des épidémies précédentes de différents types de virus corona, car leur épidémiologie, l'évolution clinique et la réponse au traitement peuvent différer.

### BIBLIOGRAPHIE :

- 1- Huang C et coll. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China" *Lancet* 2020;395 (10223):497-506
- 2- Chen H et Coll. "Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records" *Lancet* 2020; 395(10226) :809-815
- 3- Liu Y et Coll. "Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy" *J Infect* 2020: 15 pages
- 4- Zeng H et Coll. "Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia" *JAMA* 2020 : 4861
- 5- Dong L et Coll. "Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn" *JAMA* 2020: 4621
- 6- Liang H et Coll. "Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow?" *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2020.
- 7- Qia J et Coll. "What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?" *Lancet* 2020.

La vaccination est un service de santé essentiel qui pourrait être affecté par la pandémie de la COVID-19.

Une interruption des services de vaccination, même pendant une brève période entrainera une augmentation du risque de flambées des maladies évitables par la vaccination comme la Rougeole et la Coqueluche.

Les pédiatres tirent la sonnette d'alarme, un retard de vaccination peut avoir des conséquences graves sur la santé de nos enfants.

Il est estimé que plus de 117 millions d'enfants dans 37 pays à travers le monde risquent de perdre leur couverture vaccinale contre la rougeole (1).

Il y'a une forte possibilité que les maladies évitables par la vaccination se propagent après que les mesures de distanciation physique soient relâchées et que les voyages internationaux reprennent.

L'OMS insiste sur l'importance de maintenir des services de vaccination sûrs, et prévoir des campagnes de rattrapages si celles-ci ont été interrompues pendant cette pandémie (2).

La vaccination demeure une priorité pour le gouvernement Algérien afin de préserver la santé de ses enfants (3).

Il soutient fortement la continuation des activités de vaccination du PEV afin de réduire le risque de réémergence de maladies évitables par la vaccination, néanmoins des mesures de prévention pour réduire la transmission du nouveau Corona virus COVID-19 ont été émises par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière conformément aux directives (4) à savoir :

- Des mesures de distanciation physiques et les gestes barrières avant, pendant et après une séance de vaccination
- Il est recommandé de limiter le flux à l'intérieur du centre vaccinateur à une personne accompagnatrice avec une distance d'un mètre entre elles.
- Eviter le croisement des enfants dans les salles de vaccination.
- Port de masque de protection pour le personnel médical et les accompagnateurs.
- Nettoyage et aération fréquents des locaux.
- Vaccination de l'enfant dans les bras de sa maman ou de l'accompagnateur afin de minimiser les contacts avec les surfaces.
- Désinfection de toutes les surfaces, table d'examen, mètre ruban, stéthoscope, otoscope et balance, après examen de chaque enfant.

- Assurer les moyens de protection et d'hygiène pour tout le personnel exerçant dans la structure de vaccination.
- Se laver les mains au savon ou se frictionner avec une solution hydro-alcoolique après chaque manipulation (carnet de santé, dossier médical, avant et après l'acte de vaccination).

#### **BIBLIOGRAPHIE :**

- 1- "More than 117 million children at risk of missing out measles vaccines COVID-19 surges" <http://measlesrubellainitiative.org>. Consulté le 11 Mai 2020 : 03 pages.
- 2- WHO "Principes directeurs relatifs aux activités de vaccination durant la pandémie de COVID-19" <https://apps.who.int>. 26 Mars 2020 : 04 pages.
- 3- "Note n°14 du 6 avril 2020 relative à la gestion et à l'organisation des activités de vaccination du PEV pendant l'épidémie de la maladie à coronavirus COVID-19". Directives du ministère de la santé face à l'épidémie COVID-19 <http://covid19.sante.gov.dz/>. Consulté le 11 Mai 2020 : 03 pages.
- 4- Directive du ministère de la santé face à l'épidémie COVID-19 <http://covid19.santé.gov.dz>
- 5- "Immunsation Canada : maintenir l'immunsation pendant la pandémie de COVID-19" <https://immunize.ca/>. 27 Avril 2020 : 02 pages.



## Compléments alimentaires et Covid 19.

Les compléments alimentaires, ont pour but de compléter le régime alimentaire normal. Ils constituent une source concentrée de nutriments (1).

Les compléments alimentaires peuvent être à base de plantes, de vitamines, de minéraux, ou d'autres substances (1).

Certaines plantes contenues dans les compléments alimentaires peuvent perturber les défenses naturelles de l'organisme en interférant notamment avec les mécanismes de défense inflammatoires utiles pour lutter contre les infections notamment contre la COVID-19 (1,2).

Ces plantes possédant des propriétés anti-inflammatoires sont susceptibles d'agir comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), pouvant interférer avec la réponse immunitaire et inflammatoire, utile pour lutter contre l'infection par le coronavirus SARS-CoV-2 (1,2).

Plusieurs plantes ont été identifiées comme présentant des effets sur la défense contre le coronavirus à savoir (1,2):

- Des plantes contenant des dérivés de l'acide salicylique telles que :

### Le saule.



### La reine des prés.



### Le bouleau.



### Le peuplier.



### La verge d'or



## Les polygalas.



- Des plantes contenant des anti-inflammatoires végétaux, telles que :

### L'harpagophytum,



### Les échinacées



### Le curcuma



## La griffe du chat (appelée aussi liane du Pérou)



- Les plantes des genres Boswellia et Commiphora (connues pour leurs gommés-oléorésines appelées respectivement « encens » et « myrrhe »).

### Encens



### Myrrhe



Afin de sécuriser la consommation des compléments alimentaires à base de ces plantes, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation et de l'environnement (ANSES) recommande (1):

- Aux personnes consommant ces compléments alimentaires dans un but préventif de suspendre immédiatement la consommation dès l'apparition des premiers symptômes de la Covid-19 ;

- Aux personnes consommant ces compléments alimentaires dans un contexte de pathologies inflammatoires chroniques de discuter impérativement avec leur médecin de la pertinence de poursuivre ou non leur consommation.

**En pratique**, la consommation des compléments alimentaires pourrait perturber le système immunitaire. Il est en revanche recommandé d'adopter un régime alimentaire équilibré et varié pour aider l'organisme à faire face à l'infection Covid 19.

### BIBLIOGRAPHIE :

1-ANSES "L'ANSES met en garde contre la consommation de compléments alimentaires pouvant perturber la réponse immunitaire" Mis à jour le 17 Avril 2020 : 02 pages.

2-ANSES "Avis de l'ANSES relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant des plantes pouvant interférer avec la réponse immunitaire et inflammatoire associée à l'infection par le SARS-Cov-2" Mis à jour le 10 Avril 2020 : 51 pages.

### ROLE DU RESPIRATEUR DANS LE COVID-19



L'expansion rapide de la pandémie COVID-19, est la cause d'hospitalisation de beaucoup de patients avec un état de syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA).

Un grand débat s'est instauré entre des utilisateurs italiens, anglais et américains avec la question suivante : "**quand faut -il placer un patient sous respirateur artificiel ou dans quel cas prescrire une assistance respiratoire ?**"

Pour réduire la mortalité du COVID -19, au lieu d'intuber en urgences, les médecins utilisent des niveaux inférieurs de soutien en oxygène : canules nasales, masques conventionnels plus sophistiqués, oxygénation à haut débit, ou encore placer le malade sur le ventre facilitant ainsi l'action des poumons.

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) environ 80% des personnes atteintes de COVID-19, guérissent sans avoir besoin de soins hospitaliers, mais une personne sur six peut présenter des manifestations graves notamment des difficultés respiratoires (3).

Si l'atteinte respiratoire s'aggrave avec altération majeure des capacités d'oxygénation du sang, les médecins peuvent placer le patient sous assistance respiratoire. Commencer d'abord par une supplémentation en oxygène en utilisant les lunettes à oxygène, si la difficulté à respirer (essoufflement) persiste, une assistance respiratoire non invasive prendra le relais (en augmentant le débit d'oxygénothérapie haut débit nasal 15 l/mn), si le malade est incapable de respirer seul malgré l'apport en oxygène à haut débit l'intubation devient nécessaire (1).

Le patient est alors endormi et connecté à un respirateur artificiel qui assurera le travail effectué habituellement par les muscles respiratoires, à ce stade les poumons sont endommagés, le système immunitaire du patient entre en action provoquant une dilatation des vaisseaux pour que les cellules immunitaires pénètrent avec un risque d'afflux de liquide dans les poumons, ce qui rendra la respiration plus difficile ainsi qu'une chute du niveau d'oxygène du corps. Afin d'atténuer ce processus, le respirateur est utilisé pour permettre à l'oxygène apporté par l'air de diffuser de façon homogène dans les poumons (3).

Les vaisseaux périphériques pulmonaires peuvent être obstrués chez certains patients (coagulation très activées, microthromboses), certains patients peuvent présenter une détérioration de l'oxygénation due à une embolie pulmonaire ainsi, une oxygénothérapie n'aura aucun bénéfice et une thérapeutique doit être adaptée (4).

Pour les patients présentant des symptômes plus légers, ces derniers peuvent bénéficier d'une ventilation à l'aide de masques faciaux, de masques nasaux ou d'embouchures qui permettent à l'air sous pression (ou à des mélanges de gaz) d'être poussés dans les poumons (3).

De nombreux médecins en Italie ont constaté que l'état des malades atteints de COVID-19 semblait se dégrader rapidement après intubation (décès des patients) au Royaume-Uni et aux États-Unis 80% des patients intubés sont morts après une ou deux semaines en réanimation (2).

### **Le respirateur**

Le respirateur est un appareil complexe pouvant sauver des vies ou causer un traumatisme au patient s'il n'est pas correctement installé. La maîtrise des aspects techniques du respirateur n'est pas aisée. Les risques induits lors de l'utilisation du respirateur dans le cas du COVID 19 sont :

- ✓ Risque d'infection dû au dispositif médical invasif ;
- ✓ Atteintes cardiaques et neurologiques liées à la mise sous pressions artificielles ;
- ✓ Séquelles psychologiques pouvant s'apparenter au Syndrome de Stress Post Traumatique (réadaptation à respirer)

Pour les séquelles liées au coronavirus il persiste encore beaucoup d'inconnues, et beaucoup de données manquent (études en cours) (1,3).

### **BIBLIOGRAPHIE :**

1- Catalan-Massé S et Coll. "COVID-19 : quelles séquelles respiratoires pour les cas sévères ?" service de réanimation médicale au CHU Henri Mondor. Consulté le 21 Avril 2020.

2- "Pour réduire la mortalité du COVID -19, des médecins intubent les malades plus tard" consulté le 22 avril 2020 [WWW.rtbf.be/info/monde](http://WWW.rtbf.be/info/monde).

3- "COVID-19, quelle est l'importance du respirateur ?" Agence de presse régionale news/Royaume-Uni-covid-19.Consulté le 26 avril2020

4- Rosé H "COVID-19 : Prise en charge de l'atteinte respiratoire sévère en Italie CHU de Bordeaux, Mis à jour 1<sup>er</sup> avril 2020.





**FICHE DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES RELATIVE AUX SUJETS INFECTES  
PAR LE CORONAVIRUS (COVID-19)**

Date de la déclaration : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

**Informations sur le patient :**

Nom : |\_\_|\_\_|\_\_| Prénom : ..... Age : ..... Sexe : ..... Taille : ..... Poids : ..... Kg  
3 premières lettres

**Description de la réaction indésirable :**

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques) .....

Date d'apparition : ...../...../..... Durée de l'effet indésirable : .....

**Traitement de 1<sup>ère</sup> intention**

	DCI (Mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration	
					Début	Fin
HYDROXYCHLORIQUE						
AZITHROMYCINE						

**Traitement de 2<sup>ème</sup> intention**

	DCI (Mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration	
					Début	Fin
LOPINAVIR/RITONAVIR						

**Médicaments associés :**

.....  
.....

Résultats d'exams paracliniques	ECG	
	Biologie (Kaliémie ....)	
	Autres Examens complémentaires	

**Evolution :**  Disparition  En cours  Inconnue  Décès Date de décès : ...../...../.....

**Séquelles :**  Oui  Non Type de séquelles : .....

**Réponse au traitement :**  Totale  Partielle  Echec

**Antécédents du malade/Histoire de la maladie ou commentaires :**

.....

**Les facteurs de risques associés :**

Insuffisance rénale  Exposition antérieure au médicament suspecté  Allergies antérieures

Maladie cardiaque  Diabète  Épilepsie  Maladie neurologique  Troubles ioniques

Allergie au blé  Autres.....

**Identité du rapporteur :**

Nom : ..... Prénom : .....

Téléphone/Fax : ..... E-mail : .....

lieu d'exercice : .....

Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance, sis, Route Petit Staoueli (Nipa) Dely Ibrahim –Alger  
Tél/Fax : 023 36 75 29 / 023 36 75 02 / 023 36 75 27 / e-mail : cnpm@cnpm.org.dz / site web : www.cnpm.org.dz

