

JOURNAL D'INFORMATIONS PHARMACOLOGIE

Speciale PGR ;opinion thérapeutique
COVID-19



SOMMAIRE

EDITORIAL	3
physiopathologie	4
pgr & interet therapeutique	8
pGR & medicaments COVID-19	9
Hydroxychloroquine	9
PGR & Medicaments covid.....	14
Azithromycine	14
PGR & Medicaments covid.....	17
Hydrocortisone.....	17
PGR & Medicaments covid.....	20
HBPM	20
PGR & Medicaments covid.....	24
Lopinavir	24
PGR & Medicaments covid.....	30
Ritonavir/ pédiatrie	30
opinion thérapeutique	34
opinion thérapeutique	38
Toujours dans la lutte contre le COVID-19.....	40

COVID-19 : défis & mise en garde s'impose

Des effets indésirables graves, dont des décès ont été signalés chez des patients atteints du SARS-CoV2 depuis l'instauration du traitement Plaquénil (hydroxychloroquine) ; azithromycine chez les adultes et les enfants de plus de 13 ans mais aussi d'autres médicaments tels que le lopinavir/ritonavir ; ce dernier est préconisé chez les enfants de moins de 6ans.

D'autres informations parvenues par la direction générale de l'ANSM déclare: *«Il est bien normal qu'il faille essayer des traitements, compte tenu des circonstances, mais ça n'empêche pas qu'on doive exercer une surveillance, une pharmacovigilance sur ces produits»*

A cet égard, les centres de pharmacovigilance, se sont mobilisés à travers le monde entier, et ont placé sous "**surveillance renforcée**" tous les traitements expérimentés dans la prise en charge du COVID-19, "en particulier lorsqu'ils sont utilisés en dehors des essais cliniques (chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir ".

Des inquiétudes particulières sont soulevées chez des personnes dites vulnérables. En effet, l'organisme réduit ses facultés adaptatives en raison de contraintes métaboliques (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie...) ou physiques (sujet âgé, obésité morbide...).

Dans cette optique, l'implication du service de pharmacovigilance de l'EHU d'Oran s'est concrétisée, par l'établissement des "**protocoles de gestion des risques PGR**"

Notamment, parmi les efforts déployés par le service est d'assurer une sécurisation du Protocole algérien de prise en charge COVID-19 via des enquêtes de pharmacovigilance au niveau des services de l'EHU d'Oran

Une base de données sera élaborée au niveau de l'établissement afin d'évaluer le bénéfice-risque de ce protocole ; l'innocuité-efficacité ; et rapport pharmacocinétique-pharmacodynamie de l'hydroxychloroquine

PHYSIOPATHOLOGIE

Comment le SRAS-CoV-2 agit-il sur notre corps ?

Boussebat.A, Mansour.S ; Brahmi.S

Le SRAS-CoV-2 provoque actuellement une pandémie du COVID-19. Ce virus, de la famille des Coronaviridae, partage beaucoup de similitudes avec le SRAS-CoV-1 de 2003, et partiellement avec le MERS-CoV, bien qu'il soit moins mortel(1).

Face à cette pandémie qui paralyse la planète, Il existe de multiples stratégies pour cibler l'attaque virale conduisant à la maladie COVID-19, qui font l'objet de plusieurs

recherches dans le monde. Pour mieux comprendre ces pistes thérapeutiques, il faudra connaître les différentes phases de la maladie qui sont la phase virale et la phase inflammatoire.

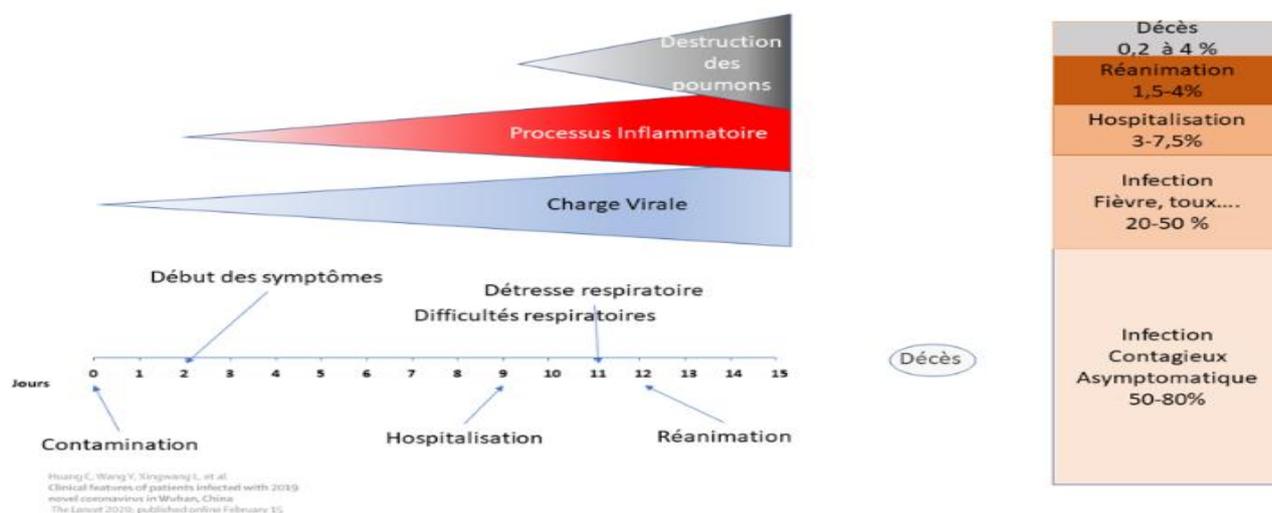


Figure 1 : Les différentes phases de la maladie COVID-19(2).

La phase virale

Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin à sens positif et long (30 000 pb). Deux groupes de protéines caractérisent le SRAS-CoV-2; des protéines structurales telles que la protéine S (spike) qui caractérisent tous les coronavirus, la protéine N (nucléocapside), la protéine M (membrane) et la protéine E (enveloppe), et des protéines non structurales telles que les protéases (nsp3 et nsp5) et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp ou nsp12)(3).

Le SRAS-CoV-2 a un tropisme pour les cellules pulmonaires. Il voyage dans les voies nasales et trachéo-bronchiques pour pénétrer profondément dans le poumon(2).

Le virus peut pénétrer dans la cellule de deux manières, soit via les endosomes, soit via la fusion avec la membrane plasmique. Dans les deux cas,

Les protéines spike (S1, S2) du SRAS-CoV-2 assurent la médiation de la fixation à la membrane d'une cellule hôte et engagent l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur d'entrée(4).

Une deuxième enzyme cellulaire, TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2), participe à l'activation de la spike protéine pour rendre effective l'entrée du virus (5).

Ces deux enzymes sont présentes dans les cellules humaines. L'ACE2 est impliquée dans la régulation de la tension artérielle. La fonction de TMPRSS2 est moins connue. D'après une étude publiée dans la revue cell par des chercheurs de plusieurs universités américaines, les cellules potentiellement infectables par le coronavirus sont : les cellules caliciformes des voies aériennes

supérieures, les pneumocytes de type II qui tapissent les alvéoles pulmonaires et les entérocytes de la muqueuse intestinale(2). Après la libération de l'ARN viral dans la cellule hôte, les deux polyprotéines CO-terminales, **pp1a** et **pp1ab** sont traduites. Elles sont clivées par la protéase de type papaïne (**PI pro**) et la protéase de type 3C (**3CL pro**) en 16 protéines non structurales (nsps), y compris les protéases, l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp), l'hélicase (Hel) et l'exonucléase (ExoN) (6). L'ARN polymérase du virus, l'une des 16 protéines, est responsable de la réplication et la

synthèse d'ARN sous-génomique qui sera utilisée pour former de nouvelles particules virales. Les ARN sous-génomiques servent d'ARNm pour les protéines structurales virales (S, E et M). Les étapes de transcription et de traduction nécessaires à la formation des protéines sont assurées par la machinerie cellulaire. Le virus s'assemble dans le réticulum endoplasmique, puis migre vers la membrane plasmique dans des vésicules pour bourgeonner et infecter d'autres cellules(5, 6).

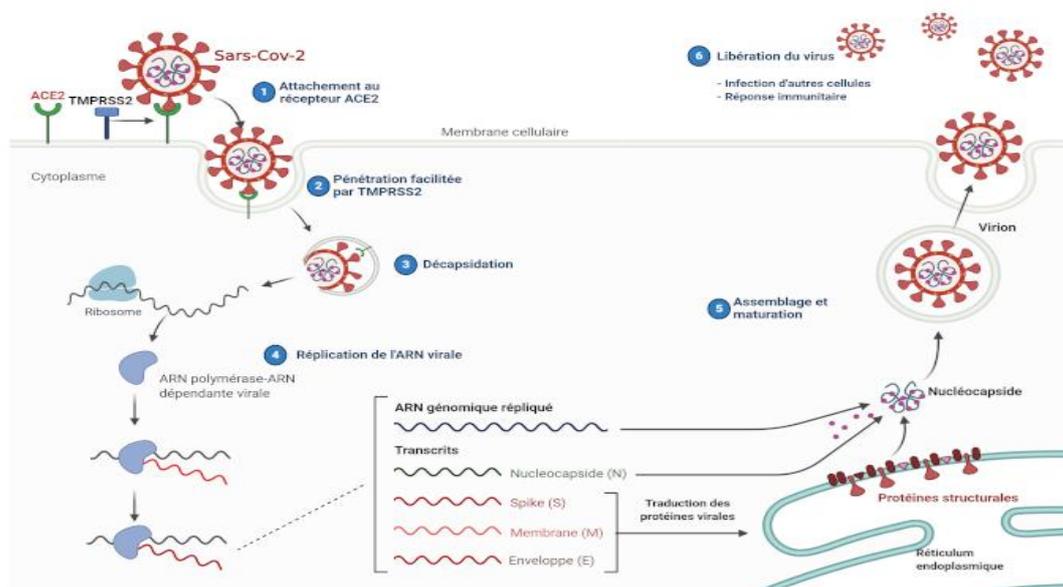


Figure 2 : Cycle de réplication du SRAS-CoV-2(7).

Quelles sont les pistes thérapeutiques possibles ?

- Le **mésylate de camostat**, un inhibiteur de la sérine protéase (TMPRSS2)(8).
- L'utilisation des sérums de personnes guéries(9).
- **L'hydroxy chloroquine** (PLAQUENIL) a un mode d'action encore inconnu sur l'infection virale. Des essais préliminaires ont conclu à une négativation précoce de la charge virale, effet qui serait renforcé en associant l'hydroxy chloroquine (PLAQUENIL) à **l'azithromycine** (ZITHROMAX), qui est un antibiotique oral de la famille des macrolides(10).
- L'association de **lopinavir et ritonavir** : Le lopinavir est un inhibiteur de protéase développé comme antiviral contre le VIH. Il bloque l'activité des protéases virales

essentielles pour la réplication des coronavirus, en particulier la 3CL. Il est utilisé en combinaison avec le ritonavir, un autre inhibiteur de protéase, qui permet de ralentir la dégradation du lopinavir par l'organisme(11).

- Le **remdesivir**, un analogue de nucléotide, a été développé pour le virus Ebola.
- Le **ribavirine**, un analogue nucléosidique, inhibe la réplication du génome viral à ARN(9).

Il n'y a pas de médicament curatif ou préventif efficace contre le SARS-CoV-2 reconnu scientifiquement par l'OMS. Cependant, le protocole thérapeutique du professeur **Didier Raoult**, qui associe de l'hydroxy chloroquine à de l'azithromycine, est de très loin celui qui connaît le plus de succès auprès des médecins.

Référence:

- (1) Comité scientifique BMPM. SARS-CoV-2. 15/04/2020.
- (2) Jacques Haiech. Réflexions sur le développement de thérapies pour combattre la pathologie COVID-19. 25/03/2020.
- (3) Abdo A. Elfiky. Anti-VHC, inhibiteurs nucléotidique, réorientés contre COVID-19. mai 2020.
- (4) <https://www.industrie-techno.com/article/covid-19-les-mecanismes-viraux-du-sras-cov2-et-les-medicaments-qui-s-y-attaquent.59681>
- (5) <https://www.antibodies-online.com/resources/18/5410/sars-cov-2-life-cycle-stages-and-inhibition-targets/>.
- (6) <https://lucerna-chem.ch/anti-covid-19-compounds>
- (7) <https://www.gustaveroussy.fr/fr/soutenez-les-projets-de-recherche-covid-19-de-gustave-roussy>
- (8) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353284>
- (9) Camille Gaubert. Coronavirus: les piste examinees dans la course au traitement anti COVID-19.24/03/2020.
- (10) <https://www.atlantico.fr/decryptage/3589060/covid-19--tour-du-monde-des-pistes-de-traitements-potentiels-hydroxychloroquine-didier-raoult-vaccin-coronavirus-stephane-gayet>
- (11) <https://www.quebecscience.qc.ca/sante/traitements-testes-contre-covid-19/>

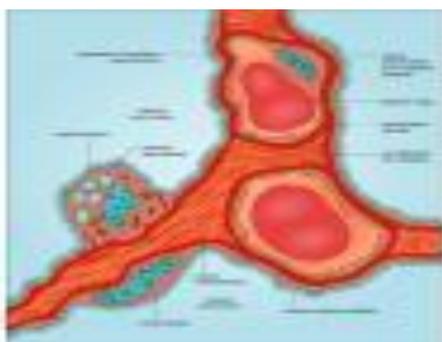
La phase inflammatoire

En absence de tout traitement antiviral spécifique, plusieurs molécules ont été proposées par les experts à la lumière de leur compréhension de la physiopathologie de l'infection COVID19(1).

L'objectif de cet article est de décrire la physiopathologie de la phase inflammatoire de COVID 19 à coté des différentes molécules exploitées au niveau de cette phase.

L'infection virale COVID19 massive induit la destruction des pneumocytes de type II par explosion ce qui conduit à un déficit de l'excrétion

du surfactant et donc une augmentation de la tension superficielle. Cette augmentation est à l'origine d'un collapsus alvéolaire affectant les échanges gazeux ce qui se traduit cliniquement par une dyspnée. En plus des pneumocytes de type II, les cellules endothéliales exprimant les ACE2 sont détruites par le virus, ce qui induit une altération de la barrière alvéolo-capillaire d'où un œdème alvéolaire générant le syndrome de détresse respiratoire aigue SDRA (2).



Figure

Ainsi, ce SDRA est induit principalement par l'exacerbation de la réponse immunitaire innée ce qui se traduit sur le plan biologique par un état d'hypercytokinémie (orage cytokinique). En fait, cette hypercytokinémie présente le même profil décrit en cas de syndrome lymphohistiocytose Hémophagocytosique secondaireHLH2(3)

En effet, la stimulation virale continue et prolongée des NK et des LT CD8 induit une libération significative de l'INF gamma : une cytokine qui favorise l'infiltration des lésions pulmonaires par les monocytes circulantes et leur différenciation en macrophages .Ces dernières à leur tour libèrent plusieurs cytokines pro inflammatoires IL1 ;IL6 ; IL17 et TNF alpha.

L'accumulation massive des macrophages et des cytokines au niveau des lésions pulmonaires est responsables de l'exacerbation des réponses inflammatoires au niveau de la muqueuse pulmonaire et donc les manifestations cliniques sévères de la maladie COVID19 ce qui nécessite une prise en charge au niveau de l'unité des soins intensifs.

En outre, l'hyperstimulation ainsi que l'hyperactivité des CD8 pourraient conduire par la

suite à leur apoptose ce qui explique la lymphopénie. En fait, il a été déjà constaté une corrélation entre les taux de cytokines et l'effondrement de l'immunité adaptative (exprimée par le nombre diminué des LT). Dans les cas les plus graves, on pourrait assister à une hypercoagulabilité des lésions endothéliales évoquant le tableau clinique de vascularites (3)(4).

LES MOLECULES PHARMACOLOGIQUES EXPLOITEES DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME INFLAMMATOIRE DE COVID19 :

A la lumière de la compréhension de la physiopathologie du syndrome inflammatoire constaté lors du COVID 19, plusieurs molécules pharmacologiques ont été proposées voir exploitées :

Etoposide : un inhibiteur de la topoisomérase II (enzyme assurant la réparation des coupures des brins d'ADN) bloquant ainsi l'entrée en mitose des cellules tumorales (phases S et G3). Cette action s'observe entre autres sur la prolifération sélective des lymphocytes T activés et la production de cytokines inflammatoires. Plusieurs articles et publications ont souligné l'intérêt de cette molécule dans les formes graves de COVID19 induites par la tempête de cytokines qui est directement liée à la mortalité par COVID19. En fait, Cette molécule ciblant les CD8 actifs a complètement changé le pronostic des patients qui l'ont reçue(3).

Hydroxychloroquine : en plus de son activité antivirale (en augmentant le pH intra endosomal), l'activité immuno-modulatrice de cet agent peut limiter l'activation immunitaire systémique associée au COVID-19. En fait, ces deux activités synergiques pourraient expliquer la supériorité du traitement par l'HQC par rapport au placebo dans l'inhibition de l'exacerbation de la pneumonie, amélioration des données d'imagerie,

la négativation de l'état viral et la réduction de l'évolution de la maladie, tout ça en absence de réactions indésirables graves. Par conséquent, plusieurs agences médicales réglementaires (dont la Chine et l'Italie) recommandent la chloroquine et l' HCQ dans le traitement de la COVID-19(1).

Tocilizumab : un anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur de l'IL-6, a gagné un intérêt comme traitement potentiel de la COVID-19 vu le rôle crucial que l'IL6 joue dans la pathogénicité du COVID19. A raison de 4 à 8 mg/kg, cet agent améliore la saturation en oxygène et les anomalies visibles au scanner, le nombre de lymphocytes et normalise les niveaux de PCR. Ainsi, les recommandations chinoises ont introduit le tocilizumab comme option pour les patients souffrant d'une maladie pulmonaire bilatérale étendue ou pour les patients présentant des taux élevés d'IL-6(1).

Adalimumab : un anti TNF alpha qui a récemment été enregistré comme option thérapeutique possible dans le cadre de COVID-19(1)

Anakinra : un anti IL-1 montre des avantages anti-inflammatoires en l'absence d'événements indésirables(1).

REFERENCES :

- 1) (1)Maurizio Benucci, Arianna Damiani, Maria Infantino, Mariangela Manfredi, Luca Quartuccio, Médicaments rhumatologiques pour le traitement de l'infection par le COVID-19 Revue du Rhumatisme, Volume 87, Issue 3, May 2020, Pages 150-152.
- 2) (2)phillipsansanotti, COVID19 ou chronique d'une émergence annoncée, chaire de microbiologie et infectiologie, collège de france , 18 mars 2020.
- 3) (3) HAMIZI Kamel, Place of etoposide as a targeted therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) secondary to COVID-19, Faculté de médecine/CLCC Batna Algérie.
- 4) (4) Éric Tartour, Réponse innée exacerbée et adaptative effondrée : une clé physiopathologique des COVID-19 graves ?, cardiologie-pratique.com/journal/article/0029857-reponse-innee-exacerbee-adaptative-effondree-clephysiopathologique-covid-19.

PGR & INTERET THERAPEUTIQUE

Le plan de gestion des risques & son intérêt dans l'utilisation des médicaments contre le COVID 19

Charif.FZ ; Boulerial.A

C'est quoi un plan de gestion des risques ?

Un plan de gestion des risques (PGR) fournit une description détaillée des activités et des interventions mises en place pour prévenir ou minimiser les risques liés à l'utilisation d'un médicament (1).

Les PGR sont mis à jour durant tout le cycle de vie du médicament. L'augmentation des connaissances avec le temps s'accompagne d'une diminution du nombre des risques potentiels et d'informations manquantes (2).

Quels sont les médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion de risques (PGR) ?

Créés par une directive européenne datant de 2004 les PGR concernent les médicaments qui nécessitent un suivi renforcé, notamment :

- Les médicaments contenant une nouvelle substance active.
- Tous les produits génériques dès lors que leur princeps fait l'objet d'une surveillance particulière quant à sa sécurité d'emploi.
- Les médicaments déjà commercialisés qui sont désormais autorisés pour une nouvelle indication.

- Les médicaments déjà commercialisés pour lesquels des problèmes de sécurité d'emploi sont apparus(3).

L'intérêt des PGR dans le traitement du COVID 19 :

À ce jour, il n'existe pas de vaccins ou de médicaments spécifiques contre le COVID-19 (4). Des dizaines de molécules déjà existantes sont actuellement testées contre le Covid- 19 en Algérie (chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir) peuvent entraîner des effets indésirables graves , en particulier parce qu'elles sont utilisées en dehors de leurs AMM, ce qui nécessite une surveillance renforcée de tous les traitements expérimentés , une connaissance approfondie des effets indésirables des protocoles d'utilisation thérapeutique, d'où la nécessité de la mise en œuvre des PGR actualisés spécifiques à chaque protocole et un suivi renforcé de pharmacovigilance, afin de guider les médecins appelés à administrer les traitements aux patients atteints de Covid-19, ce qui permet une meilleure caractérisation et une quantification des risques du traitement (5-6).

REFERENCES :

- 1) USPO Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine. <http://www.uspo.fr/> consulté le 01/05/2020.
- 2) European Medicines Administration (2014). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev1).http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf consulté le 01/05/ 2020.
- 3) <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/regles-bon-usage/plan-gestionrisques-pgr.html> consulté 02/05/2020.
- 4) Prajapat M, Sarma P et al. Drug targets for corona virus: A systematic review. Indian J Pharmacol. 2020 Jan-Feb;52(1):56-65.
- 5) COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. World Health Organization February 18, 2020, Geneva, Switzerland.
- 6) Landscape analysis of candidate therapeutics for Covid-19. World Health Organization ; consulté le 02/05/2020.

PGR & MEDICAMENTS COVID-19

Hydroxychloroquine

Tighazza.N ; Brahmi.S

Dans le contexte de l'épidémie à SARS-Cov-2 , L'hydroxychloroquine(HCQ) est devenu une thérapie au cœur de toutes les attentions ; grâce à ses propriétés antivirales mais aussi sur son effet immunomodulateur, inhibant la réplication du virus SARS-Cov2 à des

concentrations proches de celles retrouvées chez les patients traités pour un paludisme [1]. Toutefois, en mars 2020, les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure à l'efficacité de ce médicament chez les patients atteints de COVID-19. En attendant ces résultats, l'absence de preuve d'un éventuel bénéfice est à mettre en balance avec les effets indésirables connus de l'hydroxychloroquine, c'est un médicament à marge thérapeutique étroite qui nécessite une surveillance cardiaque et un suivi thérapeutique pharmacologique pour limiter ses effets indésirables graves représentés par la suite:

Myocardiopathie

Des cas de myocardiopathie entraînant une insuffisance cardiaque, parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par l'HCQ. Ce dernier doit être cessé s'il y a apparition de signes et symptômes d'une myocardiopathie. Il convient d'envisager une toxicité chronique en présence

d'un diagnostic de trouble de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire) ou d'hypertrophie biventriculaire. L'arrêt du médicament peut se traduire par un rétablissement cardiovasculaire [3].

Variations électro-cardiographiques et arythmies cardiaques possibles

L'hydroxychloroquine peut allonger les intervalles PR et QTc, et prolonger la durée du complexe QRS surtout chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents. Des effets indésirables graves, parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par l'HCQ, notamment des arythmies ventriculaires, des blocs cardiaques, une fibrillation auriculaire et des torsades de pointe qui peuvent être asymptomatiques ou se manifester sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de crises convulsives [4].

L'emploi concomitant d'hydroxychloroquine et d'autres médicaments risquant d'allonger les intervalles QTc et PR ou de prolonger le complexe QRS doit être évité ou entrepris avec la plus grande prudence [3].

Plus la concentration de l'hydroxychloroquine n'est élevée, plus l'allongement des intervalles QTc et PR ou la prolongation du complexe QRS observés avec cet agent peuvent être prononcés. C'est pourquoi il ne faut pas dépasser la dose recommandée [3].

Hypoglycémie

Il a été démontré que l'hydroxychloroquine provoque une hypoglycémie grave, y compris une perte de conscience avec ou sans traitement antidiabétique. Si les patients présentent des signes cliniques évocateurs d'hypoglycémie lors du traitement par ce médicament, ils devraient faire vérifier leur glycémie et revoir, au besoin, l'utilité de ce traitement. Dans les cas d'hypoglycémie

grave, il faut cesser l'administration de l'hydroxychloroquine et envisager un autre traitement. Lorsque les patients utilisent ce dernier en concomitance avec des antidiabétiques, il peut être nécessaire de diminuer les doses d'insuline ou d'antidiabétiques étant donné que l'hydroxychloroquine peut accentuer les effets d'un traitement hypoglycémiant [3].

Troubles du sang et du système lymphatique

Il convient d'effectuer un hémogramme périodique chez les patients sous traitement

prolongé, à cause du risque de dépression de la moelle osseuse, anémie, agranulocytose,

leucopénie, thrombocytopénie. En présence d'un trouble hématologique grave n'ayant aucun lien avec l'affection traitée, il faut cesser l'administration du médicament.

Troubles oculaires

-Vision floue (fréquent) due à une perturbation de l'accommodation réversible et dépendante de la dose reçue.

-Maculopathies (peu fréquent) qui peuvent être irréversibles.

-des rétinopathies avec des anomalies de la pigmentation rétinienne et du champ visuel ont été rapportées et imposent l'arrêt immédiat du traitement. Les formes précoces des atteintes rétinienne semblent être réversibles à l'arrêt de l'hydroxychloroquine. Ces atteintes rétinienne peuvent être asymptomatiques au début ou peuvent se manifester par la survenue de scotomes à type d'anneau paracentral et

Faire preuve de prudence chez les patients qui ont une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase [5].

péricentral ou des scotomes temporaux et de visions anormales des couleurs. Il existe cependant un risque de progression de cette atteinte même après l'arrêt du traitement.

-Dégénérescence maculaire (qui peut être irréversible).

Avant de commencer un traitement de longue durée par l'hydroxychloroquine, il convient donc de faire un examen ophtalmoscopique soigneux des 2 yeux pour évaluer l'acuité visuelle, le champ visuel central et la vision des couleurs ainsi qu'un examen du fond de l'oeil. Par la suite, on doit refaire l'examen 1 fois par an au moins [3].

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (rare)

La survenue en début de traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration [3].

Des effets indésirables psychiatriques sont également rapportés, allant des troubles anxieux et insomnies à des décompensations psychotiques. Les effets psychotiques (hallucinations, délires)

semblent plus fréquents que les troubles thymiques (dépression). Concernant

l'hydroxychloroquine, les effets psychiatriques graves sont relativement rares dans le cadre de la prescription habituelle. Toutefois, dans le contexte actuel, avec le caractère anxiogène de l'épidémie et le confinement de la population, ces effets indésirables sont potentiellement plus susceptibles d'apparaître [4]

Les Interactions médicamenteuses

médicament	Niveau de gravité	Nature de risque	CAT
Citalopram /escitalopram /hydroxyzine	Association déconseillée	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.[6]	
Dompéridone	Association déconseillée	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.[6]	
léflunomide	Majeur	L'administration concomitante de léflunomide avec d'autres agents antirhumatismaux immuno- ou myélosuppresseurs peut potentialiser le risque d'infections.[7]	L'utilisation concomitante de léflunomide avec d'autres agents antirhumatismaux immuno- ou myélosuppresseurs doit généralement être évitée.[7]

amisulpride	Majeur	L'amisulpride peut provoquer un allongement de l'intervalle QT dépendant de la dose et de la concentration. [7]	La prudence et une surveillance clinique étroite sont recommandées si l'amisulpride est utilisé en association avec d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT. [7]
clozapine	Majeur	La co-administration de clozapine avec d'autres agents pouvant provoquer une neutropénie ou une agranulocytose peut augmenter le risque et / ou la gravité de la toxicité hématologique. [7]	La prudence et une surveillance étroite sont recommandées lorsque la clozapine est utilisée avec d'autres agents qui peuvent provoquer une agranulocytose, tels que les agents antinéoplasiques, antipaludéens et antirhumatismaux. [7]
défériprone	Majeur	L'administration concomitante de défériprone et d'autres médicaments pouvant provoquer une neutropénie ou une agranulocytose peut augmenter le risque et / ou la gravité de la toxicité hématologique. [7]	L'utilisation concomitante de défériprone avec d'autres médicaments connus pour être associés à la neutropénie ou à l'agranulocytose doit généralement être évitée. [7]
crizotinib	Majeur	Le crizotinib peut provoquer un allongement de l'intervalle QT dépendant de la concentration, qui peut entraîner des effets additifs et un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris une torsade de pointes et une mort subite. [7]	La prudence est recommandée si le crizotinib est utilisé en association avec d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT. [7]
éfavirenz	Majeur	l'éfavirenz peut entraîner un allongement significatif de l'intervalle QT. [7]	Des alternatives à l'éfavirenz doivent être envisagées chez les patients recevant d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT. [7]
halopéridol	Majeur	L'halopéridol peut provoquer un allongement lié à la dose de l'intervalle QT. [7]	La prudence est recommandée si l'halopéridol est utilisé en association avec d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT. [7]
ivabradine	Majeur	En raison de ses effets bradycardiques, le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie par torsade de pointes peut être augmenté lorsque l'ivabradine est utilisée avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QT. [7]	L'administration concomitante d'ivabradine avec des médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT doit généralement être évitée. [7]
moxifloxacine	Majeur	Certaines quinolones, dont la gatifloxacine et la moxifloxacine, peuvent entraîner une prolongation liée à la dose de l'intervalle QT chez certains patients. [7]	L'administration concomitante de gatifloxacine ou de moxifloxacine avec d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT doit généralement être évitée. [7]
papavérine	Majeur	L'administration intracoronaire de papavérine a été associée à un allongement de l'intervalle QT et à une arythmie de torsade de pointes. [7]	La prudence et une surveillance étroite sont recommandées lors de l'administration intracoronaire de papavérine, [7]

Sotalol, disopyramide quinidine	Majeur	les antiarythmiques de classe IA (disopyramide, quinidine, procainamide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, sotalol) peuvent provoquer un allongement lié à la dose de l'intervalle QT. [7]	L'administration concomitante d'agents antiarythmiques de classe IA ou de classe III avec d'autres médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle QT doit de préférence être évitée, [7]
ziprasidone	Majeur	La ziprasidone peut provoquer un allongement lié à la dose de l'intervalle QT. [7]	L'administration concomitante de ziprasidone avec d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT est considérée comme contre-indiquée. [7]
lopinavir	Modéré	Le lopinavir en association avec le ritonavir peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT liée à la dose, et des effets additifs et un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris une torsade de pointes et une mort subite. [7]	L'administration concomitante de lopinavir-ritonavir avec d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT doit généralement être évitée. [7]
azithromycine	Modéré	un allongement de l'intervalle QT. Théoriquement, la co-administration avec d'autres agents pouvant prolonger l'intervalle QT peut entraîner des effets additifs et un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris une torsade de pointes et une mort subite. [7]	L'administration concomitante d'hydroxychloroquine avec d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT doit généralement être évitée. [7]
colchicine	Modéré	Le risque de neuropathie périphérique peut être augmenté lors de l'utilisation simultanée de deux ou plusieurs agents associés à cet effet indésirable. Les facteurs de risque des patients comprennent le diabète et l'âge de plus de 60 ans. Dans certains cas, la neuropathie peut évoluer ou devenir irréversible malgré l'arrêt des médicaments. [7]	La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante d'agents ayant des effets neurotoxiques. [7]

Populations particulières

Sécurité de l'hydroxychloroquine durant la grossesse

Selon l'information professionnelle du produit (www.swissmedicinfo.ch), l'hydroxychloroquine (HCQ) peut être utilisée durant la grossesse dans les indications dans lesquelles le rapport bénéfice/risque est favorable [8].

En effet, l'hydroxychloroquine traverse le placenta avec atteinte de concentrations sanguines néonatales mesurées au sang de cordon

équivalentes à celle de la mère. Aucune répercussion ophtalmologique n'est retenue à ce jour lors du suivi d'enfants exposés in utero [9]. Si l'hydroxychloroquine est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse (Petri M et al.) [10].

Allaitement

La quantité d'hydroxychloroquine ingérée via le lait maternel est très faible : l'enfant reçoit en moyen 3% de la dose maternelle.

Aucun évènement particulier, notamment ophtalmologique, n'a été signalé à ce jour chez les

enfants allaités par des mères sous hydroxychloroquine. Au vu de ces données, l'allaitement est envisageable lors d'un traitement par hydroxychloroquine [9].

Hydroxychloroquine et insuffisance rénale

L'hydroxychloroquine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée à hauteur de 87% et sous forme de métabolites à raison de 13%. Le métabolisme a lieu au niveau hépatique (Jallouli M et al). Le volume de distribution après une dose unique de 400 mg est élevé : 437 litres, traduisant une forte distribution dans les tissus (de Olano J et al). La demi-vie terminale est longue, de 32 à 50 jours (O'Laughlin JP et al). De rares données suggèrent une augmentation modérée (environ 30%) à importante (3 fois) des concentrations d'hydroxychloroquine en cas d'insuffisance rénale.

Néanmoins, en dose unique, une adaptation posologique ne semble pas nécessaire sur la base de considérations pharmacocinétiques. Une éventuelle baisse de la dose de 30 à 50% peut se discuter au cas par cas, selon le contexte clinique et les éventuels facteurs de risque de toxicité cardiaque notamment. En effet, l'hydroxychloroquine a été associé à des cas de prolongation de l'intervalle QT, le plus souvent en lien avec des concentrations toxiques (de Olano J et al, O'Laughlin JP et al)[10].

Hydroxychloroquine et insuffisance hépatique

Il se peut que la dose d'hydroxychloroquine administrée aux patients atteints d'une hépatopathie ou d'alcoolisme doive être réduite. Il faudra donc apporter une attention particulière à ces patients et dans les cas où cet agent serait

utilisé avec des médicaments connus pour leurs effets hépatotoxiques. Quelques cas de résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques et d'insuffisance hépatique fulminante ont été signalés [10].

En conclusion, en l'état des connaissances actuelles, la prescription d'hydroxychloroquine doit être limitée aux établissements de santé, et accompagnée d'une surveillance cardiaque et d'un suivi thérapeutique pharmacologique adaptés.

Références :

- 1) Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19, société française de pharmacologie et de thérapeutique, <https://sfpt-fr.org/covid19>.
- 2) Philippe Gautret , Jean-Christophe Lagier , Philippe Parola and al., Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, International Journal of Antimicrobial Agents, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- 3) MONOGRAPHIE DE PRODUIT Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT PLAQUENIL, sanofi-aventis Canada Inc. 2905, Place Louis R.-Renaud, Date de révision : 26 août 2019.
- 4) Reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine, 23 April 2020, © European Medicines Agency, 2020. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.
- 5) PLAQUENIL® ,HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE TABLETS, USP©2015 Concordia Pharmaceuticals Inc. All rights reserved. Revised 01/2017.
- 6) <http://www.theriaque.org>.
- 7) <https://www.drugs.com/>
- 8) Jia Liu I, Ruiyuan Cao 2, Mingyue Xuand al., Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro, StateKeyLaboratoryofVirology,WuhanInstituteof Virology,CenterforBiosafety Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, 430071 Wuhan, China .National Engineering Research Center for the Emergency Drug, Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, 100850 Beijing, China.
- 9) <http://lecrat.fr/spip.php> (Centre de Références sur les agents tératogènes).
- 10) F. Curtin, KR Ing Lorenzini, P. Vetter, C. Samer, Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : évaluation pharmacologique, Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Clinique HUG, Date création V 1.0: 11.03.2020 Date version actuelle: 17.04.2020.

PGR & MEDICAMENTS COVID

Azithromycine

Chadli.S ; Brahmi.S

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides qui se caractérise

par une demi-vie prolongée et une large diffusion tissulaire. Elle agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Données cliniques dans le contexte du COVID-19

Les seules données à disposition sont les données françaises de l'étude du Professeur Didier Raoult à Marseille (Gautret et al 2020) qui rapportent l'effet de la combinaison azithromycine et hydroxychloroquine chez 6 patients seulement. Cette étude était une cohorte de patients COVID-19 confirmés sur la base d'une RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2 sur frottis nasopharyngé, hospitalisés, et avec différents degrés de sévérité clinique. Les patients ont reçu

de l'hydroxychloroquine 200 mg 3x/j pendant 10 jours ; 20 patients sous hydroxychloroquine ont été analysés dont 6 patients ayant également reçu de l'azithromycine. Les résultats ont montré que la proportion de patients avec RT-PCR négative était de 100 % pour le groupe des patients sous hydroxychloroquine+azithromycine (n=6) versus 57% pour le groupe d'hydroxychloroquine seule (n=14).

Les effets indésirables

L'effet indésirable	La fréquence	Conduite à tenir
troubles du rythme cardiaque à type de torsades de pointes, allongement du QT.	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Les risques cardiovasculaires de l'azithromycine ne semblent pas clairement établis, mais il semble prudent de rechercher un allongement du QT par un ECG systématique avant l'instauration du traitement et, idéalement, de répéter cet examen dans les semaines suivant l'introduction de l'azithromycine.
Colite pseudomembraneuse	Fréquence indéterminée	-le traitement comprend l'arrêt de tout agent ralentisseur du transit, la rééquilibration hydro-électrolytique quand elle est nécessaire et, si possible, l'interruption du ou des antibiotique inducteur ou son modification pour un antibiotique à faible risque. -La vancomycine par voie orale est le traitement de première ligne recommandé par la plupart des sociétés savantes. La dose dépend de l'évaluation clinique : en cas de forme non sévère 125 mg x 4 par jour pendant 10 jours sera recommandé alors qu'en cas de colite fulminante 2 g par jour seront généralement nécessaires.
troubles hépatobiliaires avec augmentation des transaminases	Rare (≥ 1/10 000 à <1/1 000)	En cas de symptômes de dysfonction hépatique, comme une asthénie à développement rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique, des tests/investigations de la fonction hépatique doivent être réalisés immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée en cas de survenue d'une dysfonction hépatique.
troubles de l'audition, le plus souvent survenant après exposition prolongée ou à forte dose :	Fréquence indéterminée	Ces effets surviennent pour des doses supérieures à 4g/jou bien à partir de 2g/j en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Pas d'ototoxicité en dessous de 2g/j sauf en cas d'administration intra-péritonéale lors de dialyse.
manifestations allergiques : Syndrome de Stevens Johnson Syndrome de Lyell	Fréquence indéterminée	Correction des pertes hydriques et protéiques doit être faite par voie intraveineuse. Le bénéfice d'une corticothérapie générale en phase précoce n'a pas été démontré, par contre leur effet délétère a été prouvé s'ils sont introduits tardivement.

Les interactions médicamenteuses 7-8-9

Niveau de gravité	médicament	Nature du risque	Conduite à tenir
associations contre-indiquées	Colchicine	augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales	
	dihydroergotamine	ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).	
associations déconseillées	immunosuppresseur: ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus	Augmentation des concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs par inhibition de leur métabolisme hépatique.	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
associations nécessitant des précautions d'emploi	les AVK	augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques	Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.
	les statines	inhibition de leur métabolisme via le CYP3A4 mais également potentiellement par inhibition des transporteurs hépatiques SLCO1B1 et SLCO1B3. Le risque de rhabdomyolyse est accru en cas d'association entre macrolide et statine métabolisée par le CYP3A4 (atorvastatine, simvastatine) mais une surveillance s'impose également pour les statines non métabolisées (rosuvastatine, pravastatine)	La prudence est recommandée, il faut conseiller aux patients de signaler rapidement toute douleur, faiblesse musculaire inexpliquée, en particulier si elle s'accompagne de malaise ou de fièvre. L'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase doit être arrêté si la créatine kinase est nettement élevée ou si une myopathie est suspectée ou diagnostiquée.
	la digoxine	augmentation de sa biodisponibilité via l'altération de la fore intestinale responsable d'une hydroxylation de la digoxine en métabolites moins actifs	surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.
associations nécessitant des précautions d'emploi	tout médicament	risque majoré de troubles	surveillance clinique et

susceptible d'induire des torsades de pointes (antihistaminiques H1 non sédatifs, pimozone, cisapride), hydroxychloroquine	du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	électrocardiographique pendant l'association.
--	--	---

Populations particulières **Grossesse et allaitement**

Les macrolides font partie des antibiotiques pouvant être prescrits pendant la grossesse. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal ont montré que l'azithromycine traverse le placenta, mais aucun effet tératogène n'a été observé. En revanche, la prescription pendant l'allaitement n'est pas recommandée du fait du risque de diarrhées importantes du nourrisson.⁷⁻¹⁰

Insuffisance rénale et hépatique

Le foie étant la voie principale d'excrétion de l'azithromycine, son utilisation se fera avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique important. Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire <10 ml/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée, mais aucune adaptation posologique n'est recommandée.²

Références

- 1) F. Curtin, C. Samer. Azithromycine et COVID-19 : évaluation pharmacologique | 2.04.2020. Hopitaux universitaires Geneve.
- 2) Résumé des caractéristiques du produit : azithromycine, date de mise à jour : 05/2019.
- 3) Elsevier Masson, France Pharmacologie des anti-infectieux, 1^{re} édition, de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et du Collège National de Pharmacologie Médicale, coordonné par M.-C. Verdier. 2018
- 4) J. Fija-masson. Traitement prolongé par les macrolides dans les bronchopathies chroniques. La lettre du pneumologue. Vol XVII- n°1 2014.
- 5) Philippe Seksik. Colite à Clostridium difficile : quelle prise en charge en 2019 ? Service de Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital St-Antoine.
- 6) Substances ototoxiques. www.france.acouphenes.org
- 7) A. BARBAUD. Prise en charge globale des toxidermies. Ann Dermatol Venereol 2007
- 8) Vidal 2018.
- 9) Drugs.com interaction

PGR & MEDICAMENTS COVID

Hydrocortisone

Amarni.M

En raison de l'atteinte pulmonaire inflammatoire sévère que l'infection COVID 19 provoque chez certaines personnes, de nombreux auteurs se sont interrogés sur

la place des corticostéroïdes dans les infections à SARS-CoV-2. (1)
L'hydrocortisone est un glucocorticoïde de synthèse, possède des propriétés de rétention sodée, utilisé comme traitement substitutif au cours des états d'insuffisance corticosurrénale. Il est également employé pour son action anti-inflammatoire. (2)

Effets indésirables

Tableau 1 : résumé des effets indésirables (fréquents et redoutables) de l'hydrocortisone avec la gestion du risque.

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Gestion du risque
Troubles cardiovasculaires (2)	Dyslipidémie. l'hypertension artérielle.	Effectuer un contrôle régulier de la pression artérielle, un traitement à faible dose peut réduire l'incidence des complications associées aux corticothérapies. (5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition (2)	Rétention hydro-sodée. Œdème. Hypokaliémie. Intolérance au glucose.	Surveiller régulièrement la kaliémie ; en cas d'hypokaliémie franche, prescrire des sels potassiques par voie orale pour compenser. Entreprendre une restriction sodée même lors de doses modérées de corticoïdes. Prendre en compte l'apport sodé provenant de la thérapeutique.(6)
Troubles gastro-intestinaux (2)	Ulcère gastroduodéal (avec risque de perforation et d'hémorragie de l'ulcère gastroduodéal). Hémorragie gastrique.	En cas d'antécédentsulcéreux, réaliser une fibroscopie de la muqueuse gastroduodéale. En cas d'ulcères et si la corticothérapie est indispensable, prescrire un traitement antiulcéreux de façon concomitante.(6)
Troubles oculaires (2)	Cataracte. hypertension intraoculaire.	Contrôle ophtalmique initial, puis régulier selon la posologie. (6)
Troubles du système immunitaire (2)	Risque d'infection.	Avant l'instauration d'un traitement par glucocorticoïdes, écarter toute possibilité de foyer viscéral ou dans ce cas, instituer un traitement anti-infectieux.(6)
Troubles musculo-squelettiques et systémiques (2)	Ostéoporose. Tendinopathie (voire rupture tendineuse).	Prévenir l'ostéoporose par un régime riche en calcium ou une supplémentation en calcium per os et vitamine D.(6)

Les interactions médicamenteuses

Tableau2 : les interactions médicamenteuses de l'hydrocortisone avec certaines classes thérapeutiques.

Médicament	Niveau de gravité	Nature du risque	Conduite à tenir
Médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide, amphotéricine B (voie IV))	Modéré (5)	Risque majoré d'hypokaliémie. (4)	Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction. (4)
Vaccins vivants atténués	Majeur (5)	Risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle. (4)	il est conseillé de reporter l'administration de vaccins jusqu'à ce que la corticothérapie soit terminée. (2)
Anticoagulants oraux	Modéré(5)	Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. (3)	contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt. (3)
Inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital)	Modéré(5)	Diminution de la concentration plasmatique de l'hydrocortisone. (4)	Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.(4)
Inhibiteurs enzymatiques (kétocoazole, itraconazole, clarithromycine, érythromycine, jus de pamplemousse)	Modéré (5)	Augmentation de la concentration plasmatique de l'hydrocortisone. (4)	Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inhibiteur et après son arrêt. (4)

Populations particulières

Femmes enceintes

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène, variable selon les espèces. (2)

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes per os et notamment de l'hydrocortisone lors du premier trimestre.(3)

L'insuffisance surrénale maternelle doit être traitée en cours de grossesse, en adaptant la posologie de l'hydrocortisone à la clinique si besoin. (2)

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger

retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né. (2)

En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. (2)

Femmes allaitantes

L'hydrocortisone étant excrété dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter. (3)

Personnes âgées

Il faut déterminer avec soin la dose à administrer à un patient âgé et amorcer le traitement à la dose la plus faible recommandée, compte tenu de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal et cardiaque, ainsi que d'affections et d'éventuelles prises médicamenteuses concomitantes.(2)

Enfants

Les enfants peuvent connaître un ralentissement de leur croissance, lequel s'observe à de faibles doses systémiques et en l'absence de signes

cliniques d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Afin de réduire au minimum les effets possibles des corticostéroïdes sur la croissance, il faut les employer chez l'enfant à la dose efficace la plus faible et durant la plus courte période possible. (2)

Il est essentiel de surveiller attentivement la croissance et le développement d'un enfant qui reçoit de façon prolongée des corticostéroïdes. (2)

Référence :

1. C. Samer, C. Gercekci, L. Bovet; Plojoux J, Janssens JP, Adler D, Lador F: Corticostéroïdes et COVID-19 suspects ou confirmés. 27-03-2020
2. Renseignements thérapeutiques : CORTEF Comprimés d'hydrocortisone **Pfizer CANADA SRI**
3. **Rcp** : Résumé caractéristique des produits hydrocortisone.
4. **Thérique** : interactions médicamenteuses.
5. **Drugs.com**
6. **Pharmacie clinique et thérapeutique** : 5eme édition.

PGR & MEDICAMENTS COVID

HBPM

Ouddane.I ;Brahmi.S

Le risque d'évènements thrombotiques, à la fois artériels (rénaux, coronariens, des membres, AVC) et veineux (phlébites, embolies pulmonaires) serait élevé dans les infections à Covid-19 et

présente une cause majeure de mortalité. L'accident thromboembolique n'aurait pas toujours été pris en compte dans les formes graves et pourrait être l'objet d'une prophylaxie ciblée dans les formes précoces. l'énoxaparine (lovenox ®) semble être le traitement de choix. Mais son administration peut être associée à plusieurs effets indésirables d'où la nécessité d'une prévention ainsi que l'anticipation du risque. (1),(2)

Posologie chez les patients hospitalisés pour covid-19

Risque thrombotique intermédiaire	risque thrombotique élevé	risque thrombotique très élevé
4000 UI/24h SC toute la durée de l'hospitalisation puis à domicile jusqu'à déambulation normale	4000 UI/12h SC	100 UI/kg/12h SC
15 < CL < 30 ml/min : 2000UI/24h SC est indiqué. Si CL < 15 : l'énoxaparine n'est pas recommandée.	CI < 30ml/min : l'énoxaparine n'est pas recommandée .	l'énoxaparine n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère

Tableau 01 : posologies recommandés d'énoxaparine chez les patients covid-19(3)

Les effets indésirables

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

La prévention primaire des TIH consisterait à limiter les indications de l'héparinothérapie et d'éviter une prescription prolongée en réalisant si possible un relais précoce par AVK. La

surveillance régulière de la numération plaquettaire est capitale avec une détermination initiale à l'instauration de tout traitement héparinique.

Arrêt immédiat de toute héparinothérapie

Cela s'impose en se basant sur des arguments cliniques de présomption sans attendre une confirmation biologique de la TIH en veillant à proscrire toute trace d'héparine telle que la « rinçure » des cathéters ou des dispositifs implantable. (4), (5)

Traitement antithrombotique de substitution

Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotique: danaparoïde sodique ou lépirudine(6), et selon C. Vigneron et col , le rivaroxaban semble être une molécule de choix dans le traitement de la TIH. (7)

Hémorragie :

La survenue d'un saignement sous anticoagulant est un événement dont la fréquence et la gravité en font une situation redoutée et dont la prise en charge doit être bien codifiée.

Selon l'importance de l'hémorragie et sa localisation, la conduite à tenir sera différente :

- Arrêt du traitement immédiat et total ou à doses moindres, selon l'importance des pertes

sanguines et le niveau de risque de ne pas poursuivre l'anticoagulation.

- Compensation des pertes par transfusion(s).
- Sulfate de protamine (antidote), utilisé en routine en préopératoire de chirurgie

cardiovasculaire, va fixer et neutraliser les molécules d'héparine circulantes en quelques minutes, les rendant totalement inactives. **(5)**

Les interactions médicamenteuses : (8,9)

Médicaments	Nature du risque	Conduite à tenir
trastuzumab	Risque d'hémorragie	La prudence est recommandée avec une surveillance du taux des plaquettes régulièrement
Amiloride/spironolactone	risque d'hyperkaliémie	La prudence est recommandée avec une surveillance régulière de la kaliémie et de la fonction rénale
Actilyse	Risque d'hémorragie	Arrêt avant le début du traitement par l'énoxaparine, Si l'arrêt n'est pas possible, la prudence est recommandée avec une surveillance biologique
AINS	Risque d'hémorragie	l'association doit être évitée, si l'association est indispensable, la prudence est recommandée avec une surveillance biologique
Candésartan/ losartan/valsartan	risque d'hyperkaliémie	La prudence est recommandée avec une surveillance régulière de la kaliémie et de la fonction rénale
Captopril/périndopril/ ramipril	risque d'hyperkaliémie	La prudence est recommandée avec une surveillance régulière de la kaliémie et de la fonction rénale
célécoxib	Risque d'hémorragie	la prudence est recommandée avec une association d'un agent gastroprotecteur tel que les inhibiteurs de pompe à protons ou les agonistes des récepteurs H2
clopidogrel	Risque d'hémorragie	Arrêt avant le début du traitement par l'énoxaparine, Si l'arrêt n'est pas possible, la prudence est recommandée avec une surveillance biologique
dabigatran	Risque d'hémorragie	L'association est à éviter, si elle est indispensable une Surveillance étroite clinique et biologique est recommandée
Dasatinib	Risque d'hémorragie	La prudence est recommandée avec une surveillance clinique et biologique
déférasirox	Risque d'hémorragie et d'ulcère gastro-intestinal	La prudence est recommandée avec une surveillance étroite
Fluoxétine/paroxétine	Risque d'hémorragie	La prudence est recommandée, avec une surveillance étroite, en particulier chez les sujets âgés et atteints d'insuffisance rénale

oméga-3	Risque d'hémorragie	La prudence est recommandée
rivaroxaban	Risque d'hémorragie	Arrêt avant le début du traitement par l'énoxaparine, Si l'arrêt n'est pas possible , la prudence est recommandée avec une surveillance biologique
sertraline	Risque d'hémorragie	La prudence est recommandée, avec une surveillance étroite, en particulier chez les sujets âgés et atteints d'insuffisance rénale
tinzaparine	Risque d'hémorragie	Arrêt avant le début du traitement par l'énoxaparine, Si l'arrêt n'est pas possible , la prudence est recommandée avec une surveillance biologique
venlafaxine	Risque d'hémorragie	La prudence est recommandée, avec une surveillance étroite, en particulier chez les sujets âgés et atteints d'insuffisance rénale
ticlopidine	Risque d'hémorragie	Arrêt avant le début du traitement par l'énoxaparine, Si l'arrêt n'est pas possible , la prudence est recommandée avec une surveillance biologique
acénocoumarol	Risque d'hémorragie	Arrêt avant le début du traitement par l'énoxaparine avec respect d'un intervalle entre les prises et la surveillance clinique et biologique
Corticoïdes	Risque d'hémorragie	L'association est à prendre en compte en maintenant une surveillance clinique et biologique
Dextran	Risque d'hémorragie	Arrêt avant le début du traitement par l'énoxaparine , Si l'arrêt n'est pas possible , la prudence est recommandée avec une surveillance biologique
Bactrim	Risque d'hyperkaliémie potentiellement létale	L'association est à prendre en compte avec surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale
Ciclosporine/tacrolimus	Risque d'hyperkaliémie potentiellement létale	L'association est à prendre en compte avec surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale
Tableau 02: Les interactions médicamenteuses d'énoxaparine		

Les populations particulières

Dans certains cas particuliers, une surveillance est recommandée, celle-ci se faisant par la mesure de l'activité antiXa :

Insuffisance rénale :(10)

Dose d'énoxaparine	
DFG=30-50 ml/min	4000 UI 1x/j SC, Dosage activité anti-Xa (HBPM) 3-5h après la 3ème dose puis 1-2x/sem (viser < 0.5 UI/ml).
DFG=15-30 ml/min	2000 UI 1x/j SC. Dosage activité anti-Xa (HBPM) 3-5h après la 2ème dose puis 1-2x/sem (viser < 0.5 UI/ml)
DFG< 15 ml/min	Contre-indiquée, l'anticoagulant parentéral dans ce cas reste l' HNF
Tableau 03 : posologies recommandées en cas d'insuffisance rénale	

Insuffisance hépatique

Dans une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose avancée et traités par énoxaparine sodique à la dose de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour, une diminution de l'activité anti-Xa maximale a été associée à une augmentation de la sévérité

de l'insuffisance hépatique (évaluée par les catégories de Child-Pugh). Cette diminution a été principalement attribuée à une diminution du taux d'ATIII chez les patients présentant une insuffisance hépatique.(6)

Obésité :

Chez tous les patients obèses (IMC > 30 kg/m²), le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine proposées sont:

a. énoxaparine 4000 UI/12h ou 6000 UI/12h si poids > 120 kg.

b. avec un facteur de risque surajouté avec Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle : énoxaparine : 100 UI/kg (poids réel) /12h SC sans dépasser 10 000 UI/12h.(3)

Hémodialyse

La pharmacocinétique de l'énoxaparine sodique a semblé être similaire à celle de la population témoin après l'administration d'une dose IV unique de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), cependant, l'ASC était

deux fois plus élevée que celle de la population témoin.(6)

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.(5)

Grossesse

Compte tenu de leur poids moléculaire élevé, le passage placentaire des HBPM n'est pas attendu.(11)

Pour un traitement prophylactique : Enoxaparine 40 mg/J. (12)

Référence :

- 1) 1-Philippe Gorny , *Paris Match* , Coronavirus : Les accidents thrombo-emboliques principal facteur léthal ? , Publié le 14/04/2020 à 21h23 |Mis à jour le 15/04/2020 à 08h10
- 2) 2- egora.fr Mise en évidence d'un risque de thrombose associé au Covid-19 Par M.A. avec AFP le 28-04-2020
- 3) 3-Sophie Susen, traitement anticoagulant pour la prevention du risque thrombotique chez un patient hospitalise avec covid-19 et surveillance de l'hemostase propositions du gihp et du gfhf ,3 avril 2020.
- 4) 4- Yves gruel et col , diagnostic et prise en charge d'une thrombopénie induite par l'héparine, propositions du groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (gihp) et du groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (gfhf) en collaboration avec la société française d'anesthésie-réanimation (sfar), 2019
- 5) 5- Hameda Benchekroun ; héparines et héparinoïdes : données de littérature , faculté de médecine et de pharmacie -rabat- , 2010
- 6) 6-Résumé des caractéristiques d'énnoxaparine ANSM - Mis à jour le : 02/06/2017
- 7) 7--C. Vigneron, Le rivaroxaban, une molécule efficace pour le traitement des thrombopénies induites par l'héparine, Congrès français de médecine interne – 2017
- 8) 8-drugs.com
- 9) 9-theriaque.com
- 10) 10-Guide pour la prescription d'héparine chez les patients avec insuffisance rénale, hôpitaux universitaires Genève, décembre 2015
- 11) 11- www.lecrat.fr
- 12) 12- Emmanuelle de Raucourt, aanticoagulants et grossesse, Laboratoire d'hématologie_Hopital Beaujon-HUPVS, 11 mai 2012

PGR & MEDICAMENTS COVID

Lopinavir

Belmekki.H

Le lopinavir est un médicament antiviral, utilisé toujours en association avec le ritonavir. Cette association est indiquée dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avec d'autres médicaments antirétroviraux dans le traitement de

l'infection à VIH-1, chez l'adulte et le jeune enfant (à partir de 14 jours). Le médicament est disponible sous forme de comprimés pelliculés et de solution buvable avec un ratio lopinavir/ritonavir de 4 :1.

Le lopinavir est responsable de l'activité antivirale de l'association. C'est un inhibiteur des protéases du VIH-1 et du VIH-2. Le Ritonavir agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir. Il inhibe le métabolisme du lopinavir, et augmente donc ses concentrations plasmatiques.

Le Lopinavir dans le traitement du COVID-19

Des données d'activité pharmacodynamique suggèrent une activité contre le SARS-CoV-2. Les résultats d'une étude rétrospective réalisée par Yan et ses collaborateurs dans un hôpital en Chine ont été publiés le 22 mars 2020. Ils montrent un raccourcissement de la durée médiane d'excrétion virale chez les patients ayant reçu l'association Lopinavir/ritonavir par rapport à ceux n'ayant pas reçu de traitement (22 jour contre 28,5 jour ; P= 0,02). D'autres études ont été

publiées et rapportent des données cliniques dans ce contexte. En résumé, selon les données disponibles à ce jour, le lopinavir n'a pas fait preuve de son efficacité. Toutefois, aucune étude n'a montré un effet délétère dans le devenir des patients recevant ce traitement. Sa prescription doit tenir compte de la balance entre les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et le bénéfice escompté.

Le Lopinavir dans le Protocole COVID-19 en Algérie

Selon la note n°12 du 23 Mars 2020 du ministère de la santé, relative à la mise en place du dispositif de prise en charge d'un patient COVID-19, l'association Lopinavir /ritonavir est utilisée en deuxième intention pour le traitement des cas modérés et sévères.

La dose retenue est la même que celle du traitement de l'infection à VIH à savoir chez l'adulte : 2 comprimés de lopinavir/ritonavir 200/50 mg deux fois par jour pendant 5 à 7 jours.

Posologie en Pédiatrie

Chez les enfants, la dose tient compte du poids ou de la surface corporelle. Selon la Haute autorité de santé (HAS) en France, la solution buvable est la forme recommandée chez l'enfant pour obtenir

la posologie la plus précise, cependant la forme orale solide peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle supérieure à 1,4 m².

Enfant de 2 semaines à 6 mois	16/4 mg/Kg	Deux fois par jour
Enfant dont l'âge > 6 mois		
Poids entre 7 à <15 Kg	12/3 mg/kg	Deux fois par jour
Poids entre 15 à < 40 Kg	10/2,5 mg/Kg	Deux fois par jour
Poids > 40 Kg	Voir recommandations posologiques chez l'adulte	
Tableau N°1 : posologie de l'association lopinavir/ritonavir chez l'enfant. Selon les recommandations de l'HAS		

La nécessité d'un Plan de Gestion des Risques

L'association de Lopinavir/ritonavir présente un profil d'innocuité et d'interactions médicamenteuses pouvant limiter son utilisation chez certains patients ou nécessiter des modifications des traitements ou des ajustements de doses avec un suivi étroit. C'est pourquoi ce

médicament requiert un plan de gestion des risques afin de renforcer la surveillance clinique et pour garantir la sécurité et le bon usage en condition réelle d'utilisation. C'est dans cet objectif que nous avons établi ce document qui constitue une aide pratique au Clinicien.

Effets indésirables redoutables et prise en Charge

Effets indésirables	Description	Surveillance et prise en charge
Troubles digestifs	Diarrhée, nausée et vomissement, surtout en début de traitement.	Le traitement est symptomatique : métoclopramide pour les vomissements et Lopéramide pour les diarrhées. On s'assurera de l'absence de diarrhée infectieuse La modification du traitement est parfois nécessaire
Pancréatites	Diagnostic de pancréatite si : -symptômes cliniques : nausées, vomissements, douleurs abdominales. -anomalies biologiques telles qu'une augmentation de l'amylase ou de la lipase sérique. La pancréatite est parfois accompagnée à une hypertriglycémie.	une surveillance régulière des taux sanguins d'amylase et de lipase est nécessaire. Les patients qui manifestent ces signes ou symptômes doivent être surveillés et le traitement par l'association lopinavir/ritonavir doit être arrêté si le diagnostic de pancréatite est posé.
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire	une réaction inflammatoire à des agents pathogènes opportunistes asymptomatiques ou résiduels peut survenir et provoquer des conditions cliniques graves ou une aggravation des symptômes. La rétinite à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou focales et la pneumonie à <i>Pneumocystisjirovecii</i> sont quelques exemples pertinents.	en fonction de chaque situation clinique, une abstention thérapeutique ou un traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique) sont à discuter. La plupart des cas peuvent être traités sans interrompre le traitement. Dans les formes très graves de ce syndrome, il peut être nécessaire de suspendre l'association Lopinavir/Ritonavir.
<u>Ostéonécrose</u>	L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), Le risque d'ostéonécrose aseptique ne semble pas directement majoré par le médicament mais associé aux facteurs classiques.	Surveillance étroite si Hypertriglycémie importante et/ou Traitement antérieur par corticoïdes Exploration par imagerie médicale (radiographie, scintigraphie, scanner, IRM)

<p>Allongement de l'intervalle PR</p>	<p>Le lopinavir/ritonavir peut causer un léger allongement asymptomatique de l'intervalle PR et de rares cas de bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré.</p>	<p>En pratique, l'identification des facteurs de risque cardiovasculaires (y compris antécédents familiaux) est nécessaire.</p> <p>L'association lopinavir/ritonavir doit être utilisée avec prudence chez les patients suivants : patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente ou des anomalies préexistantes du système de conduction ou chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle PR (vérapamil ou atazanavir par exemple)</p>
<p>Poids corporel et paramètres métaboliques</p>	<p>Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral.</p> <p>De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie.</p> <p>Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral</p>	<p>Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH (et le COVID-19 par extension).</p> <p>Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.</p>

Tableau N° 2 : Les effets indésirables les plus redoutables de l'association Lopinavir/ritonavir.

Les interactions médicamenteuses les plus pertinentes

Le lopinavir/ritonavir est un inhibiteur des CYP3A4/5 et CYP2D6 et un inducteur du CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et de l'UGT1A1, il convient donc d'être vigilant concernant les éventuelles interactions avec le reste du traitement. En particulier, plusieurs médicaments sont contre-

indiqués avec lopinavir/ritonavir, et d'autres médicaments nécessitent des précautions d'emploi. En cas d'utilisation en réanimation, l'attention est attirée sur le risque d'interactions avec les médicaments sédatifs.

Médicament co-administré	Nature du risque	Conduite à tenir
<p>Acide fusidique, Alfuzosine, Amiodarone, Astémizole, Avanafil, Cisapride, Colchicine, Dihydroergotamine, ergotamine, Lovastatine, Lurasidone, Midazolam par voie orale, Pimozide, Quétiapine Ranolazine, Sildénafil, simvastatine, terfenadine, triazolam Vardénafil, Vénétoclax,</p>	<p>L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP450 3A peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de ces médicaments qui sont principalement métabolisées par l'isoenzyme CYP450 3A.</p>	<p>L'association de ces médicaments avec lopinavir/ritonavir est contre indiquée.</p>
<p>Millepertuis</p>	<p>Diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves</p>	<p>Contre-indication</p> <p>En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases avant puis après l'arrêt du millepertuis.</p>
<p>Rivaroxaban</p>	<p>Augmentation de l'ASC du rivaroxaban. dû à l'inhibition du CYP3A et du P-gp par lopinavir/ritonavir ce qui peut augmenter le risque de saignement.</p>	<p>Association déconseillée</p> <p>L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant avec Lopinavir/Ritonavir</p>
<p>Voriconazole</p>	<p>Baisse très importante des concentrations de l'antifongique par augmentation de son métabolisme par le ritonavir, avec risqué d'échec du traitement.</p>	<p>Association Déconseillée</p>
<p>Atorvastatine</p>	<p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à</p>	<p>Association Déconseillée</p> <p>Utiliser des doses plus faibles d'atorvastatine.</p>

	type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine).	Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
Rosuvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine par augmentation de son absorption.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et biologique.
Digoxine	les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées dû à l'inhibition de la P-glycoprotéine par lopinavir/ritonavir. L'augmentation des concentrations de digoxine pourrait s'atténuer avec le temps à mesure du développement d'une induction de la Pgp.	précautions d'emploi surveillance des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandée en cas d'association de Lopinavir/Ritonavir et de digoxine. Une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription de Lopinavir/Ritonavir à des patients prenant déjà de la digoxine car l'effet inhibiteur important du ritonavir sur la Pgp peut entraîner une augmentation significative des concentrations de digoxine. L'initiation d'un traitement par la digoxine chez des patients prenant déjà Lopinavir/Ritonavir pourrait entraîner une augmentation plus faible des concentrations de digoxine.
Clarithromycine	des augmentations modérées de l'aire sous la courbe (ASC) de la clarithromycine sont attendues dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	Précautions d'emploi Surveillance lors de l'administration de clarithromycine et de Lopinavir/Ritonavir chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique
Antivitamines k	Variation de l'effet de l'antivitamine K, le plus souvent dans le sens d'une diminution	Précaution d'emploi Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant la durée du traitement.
Les anticonvulsivants : Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital Lamotrigine Valproate	Risque de baisse de l'efficacité de l'inhibiteur de protéases par augmentation de son métabolisme hépatique par les anticonvulsivants inducteur enzymatiques.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association
Tableau N° 3 : Les interactions médicamenteuses les plus significatifs de l'association lopinavir/ritonavir.		

Populations particulières

Insuffisance hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. L'association lopinavir/ritonavir est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une

surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Insuffisance rénale

La clairance rénale du lopinavir et du ritonavir étant négligeable, des augmentations des concentrations plasmatiques ne sont pas attendues chez les patients insuffisants rénaux. Le lopinavir et le ritonavir étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable que ces médicaments soient éliminés par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Hémophilie

Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez des patients hémophiles de type A et B traités avec des inhibiteurs de protéase. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été administrée à certains

patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de protéase ou de le ré-initier s'il avait été interrompu.

Grossesse

Le lopinavir/ritonavir peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse et aucun

ajustement posologique n'est nécessaire.

Allaitement

La quantité de lopinavir/ritonavir ingérée via le lait est très faible, l'utilisation du lopinavir/ritonavir est envisageable chez une femme qui allaite.

Références

- 1) Résumé caractéristique du produit (RCP) Lopinavir/ritonavir Mylan Janvier 2016.
- 2) Vidal, <https://www.vidal.fr/substances/18847/lopinavir/>
- 3) ANSM. Protocole d'utilisation thérapeutique. Lopinavir/ritonavir Infection par le coronavirus SARS-CoV-2. 30 Mars 2020.
- 4) Note n°12 du 23 Mars 2020 du ministère de la santé algérien, relative à la mise en place du dispositif de prise en charge d'un patient COVID-19.
- 5) Commission de la transparence de l'HAS. association fixe lopinavir et ritonavir. Avis, KALETRA (80 mg + 20 mg)/ml, solution buvable. 21 Février 2018.
- 6) A. Nikolaou, L. Bovet, KR. IngLorenzini, C. Samer, A. Calmy. Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) : évaluation pharmacologique. Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). Département de Médecine aigüe. 01.04.2020.
- 7) Institut national d'excellence en santé et en service sociaux. Québec Canada. CoVID-19 et Lopinavir/ritonavir 09.04.2020.
- 8) Site officiel de la FDA, www.drugs.com
- 9) Site thériaque, www.thériaque.org
- 10) ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Septembre 2019.
- 11) Le CRAT : Centre de référence sur les agents tératogène. <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lopinavir>
- 12) http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/7257/MS_2010_03_281.html?sequence=16&isAllowed=y
- 13) <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/TUB/francais/12-7-syndrome-inflammatoire-de-reconstitution-immunitaire-iris-20322674.html>

PGR & MEDICAMENTS COVID

Ritonavir/ pédiatrie

Benbachir.H

Le ritonavir est un médicament antirétroviral, utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH. C'est un inhibiteur de la protéase (IP). Cette molécule est commercialisée sous le nom de Norvir mais aussi, en association avec

le lopinavir sous le nom de Kaletra.

Aujourd'hui le ritonavir est principalement prescrit non pas pour son action antivirale mais pour sa capacité à inhiber les enzymes (isoformes CYP3A et CYP2D6 du cytochrome P450) qui éliminent d'autres inhibiteurs de la protéase, en qualité de potentialisateur pharmacocinétique. Cette inhibition mène à des concentrations plasmatiques plus élevées de ces dernières molécules, permettant au clinicien d'abaisser leur dose et fréquence et améliorant leur efficacité clinique.

Le ritonavir dans le traitement du COVID-19

Un bénéfice possible (séjour plus court en soins intensifs) a été suggéré chez les patients traités tôt (avant 12 jours de symptômes) recevant l'association Lopinavir/Ritonavir. Ce médicament peut être considéré comme un deuxième choix pour le moment, lorsque l'hydroxychloroquine est

contre-indiquée, mais uniquement si ce traitement peut être administré au début de la maladie (dans les 10 jours après le début des symptômes). Ce traitement est considéré comme futile s'il est administré ultérieurement.

Le Lopinavir dans le Protocol COVID-19 / enfants en Algérie

Selon Instruction n° 10 du 22 Avril du ministère de la santé, relative à la prise en charge des cas Covid-19 chez l'enfant, l'association Lopinavir /ritonavir est utilisée en deuxième intention chez le groupe > 12 ans (la dose retenue est la même que celle l'adulte 200mg/50mg deux fois/jour pendant 5 à 7 jours) ainsi le groupe de 6 à 12 ans, alors qu'elle est utilisée après avis d'infectiologue en 1^{ère} intention chez le groupe < 6ans.

Posologie en Pédiatrie

Selon la Haute autorité de santé (HAS) en France, chez les enfants, la dose tient compte du poids ou de la surface corporelle. La solution buvable est la forme recommandée chez l'enfant pour obtenir la posologie la plus précise, cependant la forme orale solide peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle supérieure à 1,4 m².

Enfant de 2 semaines à 6 mois	16/4 mg/Kg	Deux fois par jour
Enfant dont l'âge > 6 mois		
Poids entre 7 à <15 Kg	12/3 mg/kg	Deux fois par jour
Poids entre 15 à < 40 Kg	10/2,5 mg/Kg	Deux fois par jour
Poids > 40 Kg	Voir recommandations posologiques chez l'adulte	
Tableau N°1 : posologie de l'association lopinavir/ritonavir chez l'enfant. Selon les recommandations de de l'HAS		

Effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'utilisation du ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique dépendent des inhibiteurs de protéase spécifiques coadministrés (l'association lopinavir/ritonavir dans la prise en charge de covid19/enfant). **Se reporter au PGR Lopinavir** pour les informations sur les effets indésirables.

Troubles digestifs : chez les patients présentant des diarrhées chroniques ou un syndrome de malabsorption, une surveillance accrue est recommandée en cas de diarrhée. Des vomissements persistants et/ou des diarrhées, associées à l'utilisation du ritonavir, pourraient avoir un retentissement sur la fonction rénale. Il est conseillé de contrôler la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux.

Troubles de l'hémostase: des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de type A et B traités avec les inhibiteurs de protéase. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée chez certains patients. Les patients hémophiles doivent être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements.

Les interactions médicamenteuses les plus pertinentes

Les études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que le ritonavir est un puissant inhibiteur des biotransformations médiées par les isoformes CYP3A et CYP2D6 du cytochrome P450. Le potentiel du ritonavir à inhiber le métabolisme du médicament coadministré, entraînent une

Troubles métaboliques : une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Pancréatite : la pancréatite doit être envisagée si les symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des anomalies biologiques (telles qu'une augmentation de l'amylase ou de la lipase sérique) évocateurs de pancréatite surviennent. Un patient qui présente ces signes ou symptômes doit être évalué et le traitement par ritonavir doit être arrêté si le diagnostic de pancréatite est posé.

Troubles hépatiques : le ritonavir ne doit pas être administré aux patients ayant une maladie hépatique décompensée. Les patients présentant une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux sont exposés à un risque accru d'effets indésirables hépatiques graves et potentiellement fatals.

exposition accrue à ce dernier et un risque d'effets indésirables cliniquement significatifs. Dans le tableau N° 2 les interactions médicamenteuses dont le niveau de gravité majeur (contre indiqué) sont retenues :

Médicament co-administré	Nature du risque	Conduite à tenir
Alfuzosine, Amiodarone, Astémizole, Avanafil, Cisapride, Colchicine, Dihydroergotamine, ergotamine, Lovastatine,	L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP450 3A peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de ces médicaments qui sont principalement métabolisées par l'isoenzyme CYP450 3A.	L'association de ces médicaments avec lopinavir/ritonavir est contre indiquée.

<p>Lurasidone, Midazolam par voie orale, Pimozide, Quétiapine Ranolazine, Sildénafil, simvastatine, terfenadine, triazolam Vardénafil, Vénétoclax,</p>		
<p>Rivaroxaban</p>	<p>Augmentation de l'ASC du rivaroxaban. dû à l'inhibition du CYP3A et du P-gp par ritonavir ce qui peut augmenter le risque de saignement.</p>	<p>Association déconseillée L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant avec Lopinavir/Ritonavir</p>
<p>Voriconazole</p>	<p>Baisse très importante des concentrations de l'antifongique par augmentation de son métabolisme par le ritonavir, avec risque d'échec du traitement.</p>	<p>Association Déconseillée</p>
<p>Atorvastatine</p>	<p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine).</p>	<p>Association Déconseillée Utiliser des doses plus faibles d'atorvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.</p>
<p>Rosuvastatine</p>	<p>Augmentation des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine par augmentation de son absorption.</p>	<p>Précaution d'emploi Surveillance clinique et biologique.</p>
<p>Digoxine</p>	<p>les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées dû à l'inhibition de la P-glycoprotéine par ritonavir. L'augmentation des concentrations de digoxine pourrait s'atténuer avec le temps à mesure du développement d'une induction de la Pgp.</p>	<p>précautions d'emploi surveillance des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandée en cas d'association de Ritonavir et de digoxine. Une surveillance particulière doit être mise en oeuvre lors de la prescription de Ritonavir à des patients prenant déjà de la digoxine car l'effet inhibiteur important du ritonavir sur la Pgp peut entraîner une augmentation significative des concentrations de digoxine. L'initiation d'un traitement par la digoxine chez des patients prenant déjà Ritonavir pourrait entraîner une augmentation plus faible des</p>

		concentrations de digoxine.
Clarithromycine	des augmentations modérées de l'aire sous la courbe (ASC) de la clarithromycine sont attendues dû à l'inhibition du CYP3A par ritonavir.	Précautions d'emploi Surveillance lors de l'administration de clarithromycine et de ritonavir chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique
Tableau N° 2 : Les interactions médicamenteuses les plus significatifs avec le ritonavir.		

Références

- 1) Résumé caractéristique du produit (RCP) Lopinavir/ritonavir Mylan Janvier 2016.
- 2) Vidal, <https://www.vidal.fr/substances/18847/lopinavir/>
- 3) Instruction n° 10 du 22 Avril du ministère de la santé, relative à la prise en charge des cas Covid-19 chez l'enfant.
- 4) Commission de la transparence de l'HAS. association fixe lopinavir et ritonavir. Avis, KALETRA (80 mg + 20 mg)/ml, solution buvable. 21 Février 2018.
- 5) Site drug interaction www.drugs.com/drug-interactions
- 6) ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Septembre 2019.
- 7) Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTED OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM. Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Hôpital Universitaire Saint-Pierre Bruxelles, Institut voor Tropische Geneeskunde : 19 March 2020; Version 4
- 8) Nomenclature algérienne des médicaments -au-31-Dcembre-2019

OPINION THERAPEUTIQUE

Opinion thérapeutique du protocole : Vitamine C, Zinc, Hydrocortisone et Céfotaxime

Ould amar.N, Derbale.F, Amara.N

En Algérie, le plan national de préparation et de riposte à la menace de l'infection coronavirus COVID-19, exige que tous les patients présentant une forme modérée, une forme avec pneumonie et/ou une forme sévère suspecte d'une

infection COVID-19, recevront un traitement spécifique en l'absence de contre-indications et sous surveillance médicale à base de chloroquine ou hydroxychloroquine en première intention, ou lopinavir /ritonavir ou atazanavir en deuxième intention.

Une antibiothérapie systématique comportant une céphalosporine de 3^{ème} génération (céfotaxime) associée à la l'acide ascorbique (vitamine C), le zinc et l'hydrocortisone sont indiqués dans le cas de détresse respiratoire aigüe et la phase hyper-inflammatoire de l'infection.

Le tableau ci-dessous illustre les différentes propriétés du traitement associé, et les interactions médicamenteuses potentielles entre les différents médicaments prescrits dans la prise en charge de l'infection COVID-19 :

Vitamine C (acide ascorbique)

Propriétés pharmacologiques

Dosage

Posologie et rythme d'administration :

La dose journalière recommandée est entre 500 et 1000 mg.

Ces besoins sont augmentés d'environ 10% pour les fumeurs, les femmes enceintes et allaitantes et les personnes âgées.

Formes pharmaceutiques : comprimé ; gélule ; solution injectable ; poudre

Mécanisme évocateur de l'effet sur le SARS-COV2

Dans le cadre du COVID-19, la vitamine C a été proposée pour gérer les réponses immunopathologiques de l'hôte, elle pourrait atténuer l'inflammation et l'atteinte vasculaire associée au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). des études cliniques sont en cours mais aucuns résultats n'a été publiés jusqu'au jour.

Tout de même, il a été démontré que la perfusion de la vitamine C augmente l'activité des lymphocytes, qui sont un élément crucial de la défense de l'organisme contre la progression de la maladie virale et l'immunité adaptative.

La vitamine C a également des propriétés antioxydantes. Lorsque la septicémie se produit, la poussée de cytokines provoquée par la septicémie est activée et les neutrophiles dans les poumons s'accumulent dans les poumons, détruisant les capillaires alvéolaires. Les premières études cliniques ont montré que la vitamine C peut empêcher efficacement ce processus. De plus, la vitamine C peut aider à éliminer le liquide alvéolaire en empêchant l'activation et l'accumulation de neutrophiles et en réduisant les dommages aux canaux épithéliaux alvéolaires.

Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - En général, la vitamine C est bien tolérée. Si elle est administrée par voie injectable, ses effets secondaires courants comprennent une légère douleur transitoire au site d'injection. L'administration intraveineuse trop rapide de la solution peut provoquer des évanouissements ou des étourdissements temporaires. - Les autres effets secondaires de la vitamine C comprennent: la nausée, vomissements, brûlures d'estomac, crampes d'estomac, et céphalée. - Pour des doses supérieures à un 1g/j , risque de formation de lithiases rénales
Grossesse / allaitement	<ul style="list-style-type: none"> - L'usage de vitamine C pendant la grossesse n'a révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique. - Aucune donnée sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel. La vitamine C peut être utilisée sans inquiétude.
Aliments riches en vitamine C	La vitamine C est une vitamine hydrosoluble que l'on retrouve quasi exclusivement dans les aliments d'origine végétale : châtaignes, pommes de terre, cassis, kiwi, fraise, agrumes, poivrons, choux et épinard qui en sont particulièrement riches.
Zinc (Zn²⁺)	
Propriétés pharmacologiques	
Dosage	<p>Posologie et rythme d'administration :</p> <p>La dose journalière recommandée est de 50 mg</p> <hr/> <p>Forme pharmaceutique : gélule</p>
Mécanisme évocateur de l'effet sur le SARS-COV2	<p>Des expériences in vitro démontrent que le Zn²⁺ possède une activité antivirale par inhibition de l'ARN polymérase du SARS-CoV2.</p> <p>Des preuves indirectes indiquent également que le Zn²⁺ peut diminuer l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), connue pour être le récepteur du SARS-CoV-2. Une immunité antivirale améliorée par le zinc peut également se produire par une régulation à la hausse de la production d'interféron α et l'augmentation de son activité antivirale. Le zinc possède une activité anti-inflammatoire en inhibant la signalisation NF-κB et la modulation des fonctions régulatrices des cellules T qui peuvent limiter la tempête des cytokines dans COVID-19. L'amélioration du statut Zn peut également réduire le risque de co-infection bactérienne en améliorant la clairance mucociliaire et la fonction de barrière de l'épithélium respiratoire, ainsi que des effets antibactériens directs contre <i>S. pneumoniae</i>. Le statut en zinc est également étroitement associé aux facteurs de risque de COVID-19 sévère, notamment le vieillissement, le déficit immunitaire, l'obésité, le diabète et l'athérosclérose, car il s'agit de groupes de risque connus de carence en zinc. Par conséquent, le Zn peut posséder un effet protecteur en tant que traitement préventif et adjuvant du COVID-19 en réduisant l'inflammation, en améliorant la clairance mucociliaire, en prévenant les lésions pulmonaires induites par le ventilateur, en modulant l'immunité antivirale et antibactérienne.</p>
Effets indésirables	Les effets indésirables les plus courants du zinc oral sont les nausées, le mauvais goût, la diarrhée, les vomissements, l'irritation de la bouche et, rarement, les plaies buccales. Il y a eu des rapports de cas de carence apparente en cuivre induite par le zinc, de dysfonctionnement du système immunitaire et de myélonéuropathie.
Grossesse / allaitement	La supplémentation en zinc pendant la grossesse et l'allaitement a été étudiée, sans grande inquiétude.

Aliments riches en zinc Huitre creuse crue, foie de veau cuit, bœuf braisé, pain de seigle et froment, biscotte sans sel, cacao non sucré, steak haché.

L'hydrocortisone

Propriétés pharmacologiques

Dosage **Posologie et rythme d'administration :** La posologie journalière recommandée est de 50mg chaque 6 heures pendant 7 jours.

Mécanisme évocateur de l'effet sur le SARS-COV2 Des méta analyses et des revues systématiques montrent que l'administration de corticoïdes réduit les niveaux de cytokines inflammatoires dans les infections pulmonaires, ainsi que leur utilisation peut réduire le besoin de ventilation mécanique et la durée d'hospitalisation.

Toutefois, certains indiquent qu'en l'absence de données cliniques indiquant un bénéfice certain des corticoïdes dans le traitement des infections respiratoires dues aux SARS-CoV-2, leur utilisation serait contraindiquée à l'exception de l'utilisation dans les essais cliniques. Il s'agit également de la position adoptée par l'OMS (recommandations provisoires actuelles) qui contre-indique leur utilisation à moins qu'ils ne soient indiqués pour d'autres raisons, telles qu'une exacerbation d'asthme bronchique ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive BPCO ou un choc septique. Dans ces cas, l'introduction de corticostéroïdes se fait au cas par cas après analyse soigneuse de la balance risque-bénéfice.

Effets indésirables

- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.
- Des troubles du rythme cardiaque ont également été décrits

Grossesse / allaitement : L'hydrocortisone peut être utilisée à posologie efficace quels que soient le terme de la grossesse, la voie d'administration et la durée du traitement.

Les données sur l'hydrocortisone et l'allaitement sont quasi-inexistantes.

Céfotaxime

En cas de pneumonie chez un patient diagnostiqué COVID-19 positif admis aux soins intensifs, un traitement de suspicion de surinfection bactérienne est préconisé.

Une antibiothérapie probabiliste peut s'inspirer des recommandations émises pour les pneumonies associées aux soins de réanimation :

Pour les formes non graves:

Amoxicilline + acide clavulanique ou C3G injectable (céfotaxime).

Pour les formes graves:

C3G injectable (céfotaxime) ± fluoroquinolone.

Pour les formes gravissime :

C3G (céfotaxime) + linézolide + fluoroquinolone.

La dose recommandée de céfotaxime (IV) est 50 mg/kg/dose (max 2000 mg) chaque 6 heures

Les interactions médicamenteuses

L'analyse des interactions entre les différents médicaments utilisés en association au traitement spécifique du COVID-19 n'a révélé aucune particularité.

Référence :

1. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. (2020). *critical care*. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02851-4>
2. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. (2020). *pharmanutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2020.100190>
3. Pharmacologic Ascorbic Acid as an Activator of Lymphocyte Signaling for COVID-19 Treatment. (2020, avril 27). Consulté à l'adresse <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363216?term=vitamin+c&cond=covid+19&draw=2&rank=1>
4. A Study of Hydroxychloroquine, Vitamin C, Vitamin D, and Zinc for the Prevention of COVID-19 Infection (HELPCOVID-19). (2020). *elsevier*. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.07.004>.
5. Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia. (2020, février 11). Consulté à l'adresse <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>
AVIS Haut Conseil de la santé publique relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2. (s. d). Consulté à l'adresse [file:///C:/Users/Pc/Downloads/hcspa20200305_coviprisencharDESCASCONF%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Pc/Downloads/hcspa20200305_coviprisencharDESCASCONF%20(1).pdf)
6. Anatoly V. Skalny and all zinc and respiratory tract infections perspective for covid 19 Demetrios April 14, 2020
7. Anatoly V. Skalny and all zinc and respiratory tract infections perspective for covid 19 Demetrios April 14, 2020
8. Mohammed S. Razzaque and all COVID-19 pandemic: can maintaining optimal zinc balance enhance host resistance? USA 1 April 2020
9. C. Samer et coll Corticostéroïdes et COVID-19 suspects ou confirmés : Pneumonie, asthme aigu, exacerbation aiguë de BPCO (AECOPD) et ARDS 27.03.2020
10. RCP hydrocortisone 2017
11. Drugs.com
12. Anonyme : Lecrat.fr

OPINION THERAPEUTIQUE

Ritonavir/Lopinavir :

Qu'en est t-il des interactions médicamenteuses ?

Tifenjar.I, Amarni.M, Bechir.F

L'association fixe Lopinavir/Ritonavir est indiquée dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de l'infection à VIH-1, chez l'adulte et le jeune enfant (à partir de 14 jours), dans le cadre de multithérapies antirétrovirales.[1] Cette association fixe a été récemment, adoptée par le ministère de santé algérien comme un traitement

spécifique de deuxième intention dans le cadre du traitement du COVID-19 avec une dose de 2 comprimés de lopinavir/ritonavir 200/50 mg deux fois par jour pendant 05 à 07 jours. [2]

A l'instar de plusieurs médicaments, le lopinavir et le ritonavir sont métabolisés par un groupe d'enzymes P450 présent dans le foie et l'intestin. L'administration concomitante avec un autre médicament métabolisé par ces mêmes enzymes peut influencer sur le taux sanguin de chaque médicament. Par conséquent, le taux de certains médicaments augmente, ce qui risque d'accroître le nombre ou l'intensité des effets secondaires. Dans le cas contraire, le taux de certains médicaments se met à diminuer, réduisant ainsi l'efficacité du médicament en question. [3] Ce document met en évidence les interactions médicamenteuses majeures de lopinavir/ritonavir, le mécanisme de survenu ainsi que les recommandations de prise en charge.

Lopinavir et Ritonavir sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Cette combinaison Lopinavir/Ritonavir ne doit pas être associée aux médicaments dont le métabolisme est fortement dépendant de l'isoforme CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves ou engageant le pronostic vital. Lopinavir et Ritonavir, inhibent également le CYP 3A, CYP 2D6 et la glycoprotéine P (PGP), alors que le Ritonavir est inducteur du CYP 2C19, de ce fait l'association avec les médicaments substrats des CYP et PGP doit être surveillée voir contre indiquée.[4,5].

Les mesures décrivant la prévention ou la prise en charge de ces interactions

médicamenteuses possibles et connues, y compris des recommandations posologiques, sont présentées dans le tableau ci dessous (Tableau I). Il est à noter que la demi-vie du lopinavir est d'environ 12h, l'effet inhibiteur perdure jusqu'à 5 demi-vies soit 3 jours. Les recommandations de prise en charge doivent être maintenues jusqu'à 5 jours après la fin du traitement par lopinavir/ritonavir.[4,5,6].

A la lumière de ces données, il convient d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par lopinavir/ritonavir, d'examiner les médicaments pris en concomitance au cours du traitement et de surveiller l'apparition des effets secondaires associés à ces médicaments.

Médicament associé par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments	Recommandation clinique
Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1		
Alfuzosine	Du fait de l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir, les concentrations d'alfuzosine peuvent augmenter.	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir et d'alfuzosine est contre-indiquée en raison de l'augmentation possible de la toxicité de l'alfuzosine, dont l'hypotension.
Anti-angineux		

Ranolazine	Du fait de l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir, les concentrations de ranolazine peuvent augmenter	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir et de ranolazine est contre-indiquée
Anti arythmiques		
Amiodarone	Les concentrations peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir et d'amiodarone ou de dronedarone est contre-indiquée en raison de l'augmentation du risque d'arythmie ou d'autres effets indésirables graves
Béta-bloquants	Les concentrations peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP450 2D6 par le ritonavir	Surveillance de l'ECG si besoin en raison de l'augmentation du QT ou PR
Digoxine	Les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées dû à l'inhibition de la P-glycoprotéine par lopinavir/ritonavir. L'augmentation des concentrations de digoxine pourrait s'atténuer avec le temps à mesure du développement d'une induction de la Pgp.	La surveillance des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandée en cas d'association de Lopinavir/Ritonavir et de digoxine.
Antibiotiques		
Clarithromycine	augmentation modérée de l'aire sous la courbe (ASC) de la clarithromycine dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	Pour les patients insuffisants rénaux (ClCr < 30 ml/min), une diminution de la posologie de la clarithromycine doit être envisagée
Rifampicine	Diminution importante des concentrations de lopinavir peuvent être observées dû à l'induction du CYP3A par la rifampicine.	La co-administration de Lopinavir/Ritonavir avec la rifampicine n'est pas recommandée car les diminutions importantes des concentrations plasmatiques de lopinavir peuvent diminuer significativement son efficacité thérapeutique. Une adaptation posologique de Lopinavir/Ritonavir à 400 mg/400mg
Tableau I. Les interactions médicamenteuses majeures du Lopinavir/Ritonavir		

Référence :

- [1] ANSM. Protocole D'utilisation Thérapeutique.30 Mars 2020.
- [2] Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Dispositif de prise en charge d'un patient COVID-19. 23 Mars 2020.
- [3] la source canadienne de renseignement sur le VIH et l'hépatite C. Feuillet d'information de catie : Kaletra, 2019
- [4] Résumé des caractéristiques du produit (lopinavir/ritonavir).
- [5] Aide à la réévaluation des prescriptions médicamenteuses courantes avec coprescription de lopinavir/ritonavir (Kaletra®) dans le cadre du traitement du COVID-19 rédigé par la société française de gériatrie et de gérontologie. PDF consulté le 1^{er} Mai 2020 <https://sfgg.org/media/2020/03/aide-a-%CC%80-la-validation-des-prescriptions-me%CC%81dicamenteuses-avec-coprescription-de-kaletra-covid-19.pdf>
- [6] base de données des interactions médicamenteuses de la FDA : www.drugs.com

Comité de redaction

Dr. Belahcene.S
Dr Boussebat.A
Dr Mansour.S
Dr Charif.Fz
Dr Tighazza.I
Dr Chadli.S
Dr Ouddane.I
Dr Amarni.m
Dr Belmekki.h
Dr Benbachir.h
Dr Ould amar.n
Dr Derbale.f
Dr Amrani.a
Dr Tifjenjar.i
Dr Boulerial.A
Dr.Brahmi.S
Dr.Amara.N
Dr.Bechir.F

comité scientifique

Pr. Toumi H.
Dr. Boudia F.
Dr. Belbouche N.
Dr. Fetati H.
Dr. Benaichouche K.
Dr.Zitouni.H
Dr.Mansouri.Z
Dr.Larjem.A
Dr.Memou.A
Dr. Senhadji I.
Dr.Seddiki.M
Dr. Chadou



ETABLISSEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE ORAN
SERVICE DE PHARMACOVIGILANCE

Laboratoire de recherche et de developpement
Pharmaceutique

Journal d'information de pharmacologie

Toujours dans la lutte contre le COVID-19

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

Dans chaque numéro vous trouverez des informations récentes sur le médicament dans les divers domaines de la Pharmacologie : Pharmacologie Clinique, Pharmacovigilance, Pharmaco épidémiologie, évaluation des médicaments pendant la grossesse et au cours de l'allaitement, interactions médicamenteuses, apport des nouveaux produits et actualités.

