

Utilisation de l'association hydroxychloroquine ou chloroquine à l'azithromycine chez les patients covid-19 (+) selon la procédure MEURI¹

Etude institutionnelle : DSSB

Etude multicentrique

Study registration number: TN2020-NAT-INS-27

InvestigateurCoordinateur :

Dr Jalila Ben Khelil²

Date : 6 avril 2020. Version 2

¹ **MEURI** : Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions.
(ou utilisation surveillée d'interventions non homologuées et expérimentales en situation d'urgence).
<http://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/> Chapter 9 MEURI

² **Adresse** : Service de Réanimation, Hôpital Abderrahmane Mami. Ariana, Tunisie. **Tél.** : 98327390
mail : protocolemeuricovid19@gmail.com

Introduction

Rationnel de l'étude

Coronavirus Disease (COVID-19) est une urgence de santé publique de portée internationale. Les patients contractant la forme sévère de la maladie constituent environ 15-20% des cas. À ce jour, il n'existe aucun traitement pharmacologique spécifique, et prouvé efficace. Néanmoins, de nombreux agents antiviraux, immunomodulateurs et des vaccins sont étudiés et développés en tant que thérapies potentielles.

Hydroxychloroquine et Chloroquine médicaments antipaludéens utilisés depuis longtemps en médecine, ont des propriétés immunomodulatrices. Elles sont utilisées pour le traitement de maladies inflammatoires dysimmunitaires autoimmunes dont essentiellement le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde.

Depuis la fin des années soixante, l'activité antivirale in vitro de la chloroquine a été identifiée (Inglot 1969, Miller et Lenard 1981, Shimizu et al. 1972) et la croissance de nombreux différents virus a pu être inhibée en culture cellulaire par la chloroquine et l'hydroxychloroquine.

Depuis la précédente épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère SRAS, l'hydroxychloroquine et surtout la chloroquine ont démontré à plusieurs reprises leurs capacités à inhiber in vitro la réplication de diverses souches de coronavirus y compris celles responsables de l'épidémie du SRAS des années 2002 et 2003 (Keyaerts 2004, Vincent 2005, Barnard 2006, Biot 2006).

Ainsi, des études in vitro réalisées sur les souches de coronavirus responsables des infections de COVID-19 sont venues confirmer l'intérêt potentiel de la chloroquine (Wang M et al. Cell Res. 2020) et de l'hydroxychloroquine (Yao Clin Infect Dis. 2020). Néanmoins, il convient de noter qu'à ce jour, aucune étude clinique n'a encore confirmé l'intérêt potentiel de ces molécules. Peu de données sont disponibles quant à leur activité in vivo.

Toutefois, un certain nombre d'essais cliniques ont été alors menés rapidement dans plus de 10 hôpitaux en Chine pour tester l'efficacité et l'innocuité de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la pneumonie associée au COVID-19 (Gao J et al. Biosci Trends. 2020). Les résultats obtenus sur une centaine de patients ont démontré que la chloroquine était supérieure au traitement de contrôle en réduisant les exacerbations de la pneumonie, en améliorant les résultats de l'imagerie pulmonaire, en réduisant la charge virale et en raccourcissant l'évolution de la maladie.

En France, une étude pilote menée par l'équipe du Pr Didier Raoult (Gautret P et al. Int J Antimicrob Agents. 2020) a rapporté que l'hydroxychloroquine seule ou en association avec l'azithromycine a permis de réduire la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les échantillons des voies respiratoires supérieures de 20 patients atteints de COVID-19. La charge virale dans les écouvillons nasopharyngés testée quotidiennement montre une réduction significative à J6 après l'inclusion. Cet effet semble renforcé par l'antibiotique azithromycine.

Récemment, Wang et al (2020) ont évalué in vitro cinq médicaments approuvés par la FDA et deux antiviraux à large spectre contre un isolat clinique de SARS-CoV-2. L'une de leurs conclusions était que la chloroquine est très efficace dans le contrôle de l'infection au SARS-CoV-2 «in vitro» et que son profil d'effets indésirables suggère qu'elle pouvait être évaluée chez l'homme.

Plusieurs essais thérapeutiques sont actuellement en cours : un essai clinique, baptisé Discovery et coordonné par l'Inserm a démarré le 22 mars 2020 en France pour tester quatre traitements expérimentaux du COVID-19 dont la chloroquine sur 3 200 patients en Europe dont 800 en France.

Aux États-Unis, plusieurs essais cliniques sur la prophylaxie ou le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2 par l'hydroxychloroquine sont prévus ou seront bientôt inscrits.

(<https://clinicaltrials.gov/external/icon>).

Les doses et la forme utilisées, sont variables selon les pays et les études :

- Des auteurs Chinois proposent pour la pneumonie à SARS-CoV-2 légère/modérée/sévère une dose de Chloroquine 500 mg deux fois par jour x 10 jours en absence de contre-indications.
- Certains cliniciens américains ont signalé des doses différentes d'hydroxychloroquine telles que :

	<ul style="list-style-type: none"> •400 mg deux fois par jour le premier jour, puis quotidiennement pendant 5 jours ; •400 mg deux fois par jour le premier jour, puis 200 mg deux fois par jour pendant 4 jours ; •600 mg deux fois par jour le premier jour, puis 400 mg par jour, les jours 2 à 5. <p>- En Italie, on recommande l'utilisation de chloroquine 500 mg deux fois par jour ou de l'hydroxychloroquine 200 mg deux fois par jour pendant 10 jours, bien que le traitement puisse varier de 5 à 20 jours selon la sévérité clinique. La population cible suggérée allait des patients présentant des symptômes respiratoires légers et des comorbidités aux patients souffrant d'insuffisance respiratoire sévère.</p> <p>Le profil d'effets indésirables comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, crampes d'estomac), des faiblesses musculaires. - des effets indésirables plus graves comme des troubles du rythme cardiaque, une rétinopathie ou une méthémoglobinémie peuvent également survenir. <p>Aux doses recommandées et pour une utilisation limitée dans le temps, il semble toutefois peu probable d'observer une toxicité hématologique et rétinienne.</p> <p>Le recours à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine est contre-indiqué dans un certain nombre de situations cliniques (onde QT > 500 ms, bloc auriculo-ventriculaire, épilepsie, pathologie rétinienne, myasthénie grave, porphyrie) et ces médicaments présentent des interactions médicamenteuses pouvant limiter leur usage chez des patients polymédiqués.</p> <p>Ainsi, l'utilisation de la chloroquine et l'hydroxychloroquine doit être soumise à des règles strictes et l'automédication est proscrite.</p>
	<p>Après revue de la littérature, face à l'absence de traitement spécifique et prenant en considération les résultats préliminaires de protocoles thérapeutiques incluant notamment l'hydroxychloroquine, nous nous proposons d'utiliser :</p> <p>« l'hydroxychloroquine ou la chloroquine associée à l'azithromycine dans la prise en charge des patients COVID-19 (+) »</p> <p>Cette utilisation sera multicentrique incluant toutes les structures qui prennent en charge des malades atteints par le virus SARS-CoV-2.</p>
Objectif de l'étude	
Objectif principal	Evaluation selon une procédure MEURI, de l'efficacité (clinique et virologique) et de la tolérance de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine en association avec l'azithromycine, chez les patients COVID-19 (+).
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Délai de négativation de la charge virale. ➤ Pourcentage des patients présentant une forme légère ou modérée qui passent en insuffisance respiratoire. ➤ Evaluation des séquelles pulmonaires chez les patients présentant des formes graves.
Résultats	
Critères de suivi	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Cliniques</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Evolution des signes cliniques d'infection respiratoire basse. • Evolution des signes de gravité. ➤ <u>Electrique</u> : ECG à J1, J3 et J5 après inclusion. ➤ <u>Scanner thoracique</u> : à J30 après sortie de l'hôpital pour les formes graves (recherche de séquelles). ➤ <u>Biologique</u> : Charge virale par PCR à J0 et à J10 de traitement.
Conception de l'étude	
Traitement	<p>Le traitement est prescrit aux patients après un consentement éclairé et écrit (cf. Annexe 1). Il comporte de l'hydroxychloroquine (ou de la chloroquine selon la disponibilité du médicament) pendant 10 jours en association à l'azithromycine pendant 5 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroxychloroquine cp à 200 mg : 200 mg x 3 le premier jour (J1), puis 200 mg x 2/jour

	<p>du deuxième au dixième jour (J2 à J10), ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chloroquine cp à 100 mg : 400 mg x 2/jour pendant 10 jours. • Et Azithromycine : 500 mg le premier jour (J1) et 250 mg du deuxième au cinquième jour (J2 à J5). <p>La posologie et la durée sont les mêmes quelle que soit la forme clinique. Le patient ou son tuteur doit donner son consentement à l'utilisation de ces médicaments hors AMM dans l'indication Covid-19 (+). Adaptation de la posologie chez les insuffisants rénaux, après avis du néphrologue référent (<i>Dr Rim Goucha. Présidente de la Société tunisienne de néphrologie, dialyse et transplantation rénale. mail : rim.goucha@fmt.utm.tn</i>).</p>
Calendrier prévisionnel	<p>Date prévue de début de l'étude : Avril 2020. Durée de l'étude : minimum deux mois susceptible d'être prolongée en fonction de l'évolution de la pandémie. La prolongation fera l'objet d'une notification au Comité de Protection des Personnes.</p>
Produit de l'étude	
Produits testés	<p>Hydroxychloroquine cp à 200 mg (ou Chloroquine cp à 100 mg) plus azithromycine cp 250 ou 500 mg sécable par voie orale. Peuvent être utilisées les formes sirop au besoin.</p>
Population à l'étude	
Nombre	1000 patients Covid-19 (+)
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Malades Covid-19 positif à la PCR sous surveillance médicale. • A partir de 18 ans. • Sujet ayant donné un consentement écrit pour sa participation à l'étude.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à l'un des médicaments ou à l'un de ses excipients. • ECG montrant des troubles du rythme, un intervalle QT > 500ms, des troubles de la conduction. • Insuffisance hépatique sévère / grave. • Traitements en cours : colchicine, ergot de seigle, pimozide, mizolastine, simvastatine, lomitapide, alfuzosine, dapoxétine, avanafil, ivabradine, éplérénone, dronédarone, quétiapine, ticagrélor, cisapride, astémizole, terfénadine, ranolazine, dompéridone. • Pathologie rétinienne. • Epilepsie. • Myasthénie. • Psoriasis. • Grossesse. • Allaitement. • Méthémoglobinémie. • Porphyrisme.
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Retrait de consentement. • Apparition d'effet indésirable grave.
Evènements indésirables	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Définitions et notifications : Annexe 2. 2. Fiche de notification (CNPV) : Annexe 3.
Collecte et gestion des données	
	<p>Une copie de la fiche patient (Annexe 4) doit être transmise à l'investigateur coordinateur sous format papier ou format électronique (<i>protocolemeuricovid19@gmail.com</i>). Les statistiques descriptives (nombre, moyenne, médiane, écart-type, min, max) seront calculées par produit, par temps et pour chaque paramètre.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Analyse du critère principal. ➤ Analyse des critères secondaires.

Activités et évaluation à réaliser au cours de la prise en charge

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J30
Signature du consentement	X														
Critères d'éligibilité	X														
Inclusion	X														
Historique	X														
Examen physique	X		X							X					X
Signes vitaux	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Traitement concomittant	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
ECG	X		X		X										
Numération formule sanguinie	X									X					
Bilan hépatique et bilan rénal	X														
Charge virale SARS-COV-2	X									X					
Enregistrement des effets indésirables	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Notification des effets indésirables	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Scanner thoracique	30 jours après la sortie de l'hôpital pour les formes graves														

مذكرة إعلام موجهة للمشارك

الإجراء المتعلق باستخدام تركيبة هيدروكسي كلوروكوين أو الكلوروكين مع أزيثروميسين لمرضى COVID 19 (+) وفقاً لإجراء (MEURI) الاستخدام الخاضع للإشراف فيما يتعلق بالتدخلات التجريبية غير المرخصة في حالات الطوارئ) كما حددته منظمة الصحة العالمية

عنوان الإجراء: إجراء المتعلق باستخدام تركيبة هيدروكسي كلوروكوين (أو الكلوروكين) مع أزيثروميسين لمرضى COVID 19 (+) وفقاً لإجراء MEURI.

الباعث: إدارة الرعاية الصحية الأساسية بتونس (DSSB) السيد/السيدة، أنت مدعوة للمشاركة عن طواعية في إجراء استخدام تركيبة هيدروكسي كلوروكوين (أو الكلوروكين) مع أزيثروميسين لمرضى COVID 19 (+) وفقاً لإجراء MEURI. وقبل أن توافق على المشاركة من المهم أن تقرأ هذه الاستمارة التي تصف هدف الاختبار وطرق إجرائه. كما أنه يحق لك، في كل وقت، طرح الأسئلة

الهدف الرئيسي: تقييم مدى فاعلية وسلامة هيدروكسيكلوروكين (أوكلوروكين) وأزيثروميسين الذي يتم إعطاؤه كعلاج لمرضى COVID 19 (+) وفقاً لإجراء MEURI.

تصميم الدراسة:

العلاج:

يوصف العلاج للمرضى بعد موافقة كتابية. يشمل هيدروكسي كلوروكين (أو كلوروكين) لمدة 10 أيام بالاشتراك مع أزيثروميسين لمدة 5 أيام:

- ✓ هيدروكسي كلوروكين cp 200 مغ: 200 مجم x 3 في اليوم الأول، ثم 200 مغ x 2 / يوم من اليوم الثاني إلى اليوم العاشر:
 - ✓ (أو كلوروكين cp 100 مغ: 400 مجم x 2 / يوم لمدة 10 أيام).
 - ✓ مع أزيثروميسين: 500 مجم في اليوم الأول و 250 مغ من اليوم الثاني إلى اليوم الخامس.
- يجب على المريض أو الوصي الخاص به إعطاء موافقته على استخدام هذه الأدوية لعلاج Covid-19.

- معايير الإدراج

- مرضى Covid-19 إيجابيون لاختبار PCR تحت إشراف طبي.
- بعد توقيع موافقة خطية للمشاركة في الدراسة.

- معايير عدم الإدراج

وجود حساسية تجاه أي من الأدوية أو أي من السواغ.
اضطرابات إيقاع القلب.
قصور كبدي حاد / شديد.

بعض العلاجات الحالية مثل: colchicine, ergot de seigle, pimozide, mizolastine, simvastatine, lomitapide, alfuzosine, dapoxétine, avanafil, ivabradine, éplérénone, dronédarone, quétiapine, ticagrélor, cisapride, astémizole, terfénadine, ranolazine, dompéridone.

أمراض الشبكية.

الصرع.

الوهن العضلي.

الصدفية.

المرأة الحامل.

- معايير الاستبعاد

- سحب الموافقة.
- ظهور أثر جانبي خطير.

إذا وافقت على المشاركة في هذا الإجراء، ستجد (بين) معلومات مفصلة، حاول (ي) دراستها بتأني ولا تتردد، عند الحاجة، في طلب توضيحات من الباحث، حيث بالإمكان أن تكشف بعض هذه الاختبارات والتقييمات عن أمراض خفية تجهل وجودها. وفي هذه الحالة، فإن الطبيب الباحث المكلف سيناقش معك نتائج الاختبارات والتقييمات المعنية.

المنافع والمخاطر المرتبطة بالدراسة :

الفوائد: إن الدواء الذي تم اختبار هه هو علاج محتمل ضد عدوى COVID19. يتم التحقق من فاعلية هذا العلاج في جميع أنحاء العالم من أجل إثبات فوائده في علاج هذه العدوى.

الآثار غير المرغوب فيها:

• خطر تسمم القلب: يمكن أن يحفز العلاج عدم انتظام ضربات القلب، من أجل منع هذا الخطر، سيتم إجراء تخطيط للقلب في الزيارات إذا كانت فاصل QT الخاص بك أكبر من 500 مللي ثانية ، فلا يمكن مشاركتك في الدراسة

• خطر العين: من أجل منع هذا الخطر، خلال الفحص الطبي، سيتم البحث عن "اعتلال الشبكية". إذا كنت قد عانيت سابقًا من "اعتلال الشبكية" ، فلن تتمكن من المشاركة في الإجراء.

• الخطر الكبدى: يمكن أن يسبب العلاج مشاكل كبدية، من أجل منع هذا الخطر، سيتم إجراء فحوصات لانساميناساتفي جميع الزيارات سوف يتم علاجك بدواء تم تسويقه منذ عقود ويوصى به لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي وأمراض الكولاجين، بما في ذلك الذئبة الحمامية الجهازية.

سرية وحماية المعطيات:

ستبقى هويتك ومشاركتك في هذا الإجراء سرية مطلقا. لن يتم التعريف بك من خلال اسمك.

حماية معطياتك الشخصية مؤمنة بموجب القانون الأساسي عدد 63 لسنة 2004 المؤرخ في 27 جويلية 2004 المتعلق بحماية المعطيات الشخصية.

بإمضائك على استمارة الموافقة الرشيدة، فإنك ترخص (عند الاقتضاء وليك الشرعي) في أنه يمكن للخبراء المكلفين من الباعث أو من ينوبه وللسلط المختصة وللجنة حماية الأشخاص المشاركين في التجارب الطبية، النفاذ لمعطياتك الطبية لغاية القيام بفحوصات ومراقبات غير أنه يشترط في هذه الحالة المحافظة مطلقا على معطياتك الشخصية.

الأشخاص الذين يمكن الاتصال بهم إذا كانت لديك أسئلة حول هذا الإجراء:

إذا كنت تشعر بأنك قد تعرضت لأذى مرتبط بهذا الإجراء، أو إذا كانت لديك أسئلة أو ترغب في إبداء رأي أو التعبير عن القلق بشأنه أو حول حقوقك كمشارك حاليا أو أثناء أو بعد مشاركتك، يمكنك الاتصال بطبيبك. المحافظة على سرية المعلومات و حماية المعطيات الشخصية

قصد حماية معطياتكم الشخصية والمحافظة على سرية المعلومات المتعلقة بكم، فإنه تم وضع آليات لحمايتها و ذلك بإدراج رقم رمزي يحيل إلى ملفكم. و لا يستعمل هذا الرمز إلا من قبل الباحث الرئيسي. و يكون الباحث الرئيسي الضامن لسرية المعلومات الخاصة بكم.

Annexe 1

..... مركز العلاج:

..... قسم:

موافقة على علاج شفائي

إني الممضي أسفله: المولود

يوم في

أشهد أنني قابلت يوم الدكتور(ة) الممارس في

قسم: بمركز العلاج

ومسجل لدى عمادة الأطباء تحت رقم

وأعلن أنه تم إبلاغي شفويا وخطيا من قبل الطبيب المعالج المشار إليه أعلاه حول:

- حقيقة حالتي الصحية وتطورها ومدى خطورتها والتدخلات والعلاجات الممكنة والمتاحة والمضاعفات المرتقبة والخطرة المرتبطة بالعلاج والأعمال الطبية المختلفة.

- غياب أي دواء أو علاج شفائي لهذا اليوم لمرض Covid-19 الذي اشتكي منه.

- وجود دراسات طبية في بلدان أخرى تتحدث عن إمكانية وجود شفاء من مرض Covid-19 والمتمثل في دواء هيدروكسي كلوروكوين (Hydroxychloroquine) أو كلوروكين (Chloroquine) مع دواء أزيثروميسين (azithromycine) والذي يتواجد في الصيدليات التونسية لعلاج مرض الملاريا والأمراض الباطنية و على غياب أي ضمانات أو دراسات تبرهن على شفاء مباشر من هذا المرض بهذا الدواء بل فقط احتمالات وإن كانت مبنية على دراسات علمية.

- المضاعفات والانعكاسات والآثار الجانبية التي من الممكن أن تنجر عن استهلاك دواء هيدروكسي كلوروكوين (Hydroxychloroquine) أو كلوروكين (Chloroquine) مع دواء أزيثروميسين (azithromycine) وعلى مدة العلاج المحتملة والعيوب المحتملة وكذلك المخاطر المحتملة.

- تلقيت إجابات مقنعة على الأسئلة التي طرحتها حول علاجي بهذا الدواء.

- علمت بأن الطبيب المعالج يمكنه إيقاف العلاج في أي وقت في صورة بداية عوارض جانبية خطيرة.

- علمت أنني أحتفظ بحقي في طلب إيقاف العلاج في أي وقت ودون شروط

- كما أتعهد بإبلاغ الطبيب المعالج بأي حدث غير متوقع قد يحدث

وعليه أقر بكل حرية ودون أي ضغوط أنني موافق على إتباع الدواء العلاجي في المتمثل دواء هيدروكسي كلوروكوين (Hydroxychloroquine) أو كلوروكين (Chloroquine) مع دواء أزيثروميسين (azithromycine).

..... في:

اسم و لقب المشارك:
الإمضاء
اسم و لقب الشاهد (اذ المشارك أُمي):
الإمضاء
اسم و لقب الطبيب:
الإمضاء

Annexe 1
(الممثل القانوني)

..... مركز العلاج:

..... قسم:

موافقة على علاج شفائ الشخص الذي أمثله

..... إني الممضي أسفله ممثل القانوني للسيد(ة):

..... المولود(ة) يوم في

أشهد أنه تم إبلاغي و طلب مني إتخاذ قرار بالمشاركة في التجربة السريرية بالنسبة للشخص الذي أمثله بما يخدم مصالحه و ياخذ بالإعتبار رغبة المريض و أنني قابلت يوم

..... الدكتور(ة):

الممارس في قسم:

..... بمركز العلاج ومسجل

..... لدى عمادة الأطباء تحت رقم

وأعلن أنه تم إبلاغي من قبل الطبيب المعالج المشار إليه أعلاه حول:

- حقيقة الحالة الصحية للشخص الذي أمثله وتطورها ومدى خطورتها والتدخلات والعلاجات الممكنة والمتاحة والمضاعفات المرتقبة والخطرة المرتبطة بالعلاج والأعمال الطبية المختلفة.

- غياب أي دواء أو علاج شفائي لهذا اليوم لمرض Covid-19.

- وجود دراسات طبية في بلدان أخرى تتحدث عن إمكانية وجود شفاء من مرض Covid-19 والمتمثل في دواء هيدروكسي كلوروكوين (Hydroxychloroquine) أو كلوروكين (Chloroquine) مع دواء أزيثروميسين (azithromycine) والذي يتواجد في الصيدليات التونسية لعلاج مرض الملاريا والأمراض الباطنية و على غياب أي ضمانات أو دراسات تبرهن على شفاء مباشر من هذا المرض بهذا الدواء بل فقط احتمالات وإن كانت مبنية على دراسات علمية.

- المضاعفات والانعكاسات والآثار الجانبية التي من الممكن أن تنجر عن استهلاك دواء هيدروكسي كلوروكوين (Hydroxychloroquine) أو كلوروكين (Chloroquine) مع دواء أزيثروميسين (azithromycine) وعلى مدة العلاج المحتملة والعيوب المحتملة وكذلك المخاطر المحتملة.

- تلقيت إجابات مقنعة على الأسئلة التي طرحتها حول علاج للشخص الذي أمثله.

- علمت بأن الطبيب المعالج يمكنه إيقاف العلاج في أي وقت في صورة بداية عوارض جانبية خطيرة.

- علمت أنني أحتفظ بحق الشخص الذي أمثله في طلب إيقاف العلاج في أي وقت ودون شروط.

وعليه أقر بكل حرية ودون أي ضغوط أنني موافق على العلاج الشخص الذي أمثله.

..... في:

اسم و لقب الولي الشرعي (او أفراد الأسرة أو شخص تثق به، للأشخاص في حالة الطوارئ):

الإمضاء

اسم و لقب الشاهد(اذ الولي الشرعي أمي):

الإمضاء

اسم و لقب الطبيب:

الإمضاء

Annexe 2

Effets indésirables : Définitions et Notifications

1. Définition des événements indésirables graves et non graves :

Un événement indésirable est tout événement qui altère le bien être du patient pendant la période d'observation d'une étude clinique, y compris une maladie intercurrente ou un accident. Le terme événements indésirables n'implique pas de relation causale avec le traitement à l'étude.

On distingue deux catégories d'événements indésirables : « graves » et « non graves ».

Un événement indésirable grave est tout événement :

- conduisant au décès,
- constituant une menace immédiate pour le pronostic vital,
- qui nécessite une hospitalisation ou sa prolongation,
- qui entraîne une invalidité permanente ou significative,
- impliquant une anomalie congénitale,
- comportant un risque médical significatif.

Tout événement indésirable qui ne rentre pas dans l'une de ces catégories est dit non grave.

2. Définition de l'intensité d'un événement indésirable :

L'intensité d'un événement indésirable peut être cotée légère, modérée ou sévère :

- Légère : ne retentissant pas sur l'activité quotidienne
- Modérée : affectant l'activité quotidienne
- Sévère : rendant impossible l'activité quotidienne

A noter qu'un événement indésirable d'intensité sévère ne rentre pas nécessairement dans une des catégories des événements graves et qu'un événement indésirable grave n'est pas nécessairement d'intensité sévère.

3. Notification des événements indésirables :

Tous les événements indésirables (y compris les maladies intercurrentes), qu'ils soient ou non considérés comme étant en relation avec l'administration du médicament, doivent être notifiés au Centre National Chalbi Belkahia de Pharmacovigilance via l'adresse email suivante : **effets.indésirables@rns.tn** ou par **Fax** (71 260 714), en utilisant la « Fiche de déclaration des événements indésirables de l'hydroxychloroquine / chloroquine dans le cadre du Covid-19 » dédiée à cette étude.

Le suivi des patients présentant un événement indésirable se fera jusqu'à régression des symptômes et normalisation de toute anomalie biologique, ou jusqu'à ce que les modifications observées aient une explication satisfaisante.

Les événements indésirables graves doivent être notifiés dans les 24 heures, ou au plus tard le jour ouvré suivant, par email, fax ou par **téléphone (98 219 682 ; 54 053 924 ; 98 376 744 ; 98 354 190 ; 98 960 723 ; 98 271 412)**.

Annexe 3

Centre National Chalbi Belkahia
de Pharmacovigilance

Service de Recueil et d'Analyse
des Effets Indésirables

**Fiche de déclaration des évènements indésirables
de l'hydroxychloroquine /chloroquine dans le cadre du Covid-19**

Veillez remplir cette fiche et l'adresser par mail à l'adresse : effets.indesirables@rns.tn

Date :.....

Nom et prénom du médecin notificateur :

Tél : Service : Structure hospitalière :

Nom et prénom du patient :

Date de naissance / Age :..... Poids :..... Taille : Sexe :.....

Téléphone du patient :

Antécédents médicaux du patient :

.....
.....
.....
.....

Hydroxychloroquine / chloroquine :

Nom commercial :

Infection à Coronavirus : Forme légère Forme modérée Forme sévère

Date d'introduction du médicament :

Posologie administrée :

Médicaments associés :

Nom du médicament	Date d'introduction	Date d'arrêt

Évènements indésirables (suite)

Date de début:

Gravité : OUI.....NON.....

Type d'effets indésirables

Oculaire :

Trouble visuel / flou visuel	
Autre :	

Gastro-intestinal :

Nausée, vomissement	
Diarrhée	
Autre :	

Musculaire :

Faiblesse musculaire	
Atrophie musculaire	
Autre :	

Hématologique :

Anémie	
Leucopénie	
Thrombopénie	
Autre :	

Auditif :

Acouphène	
Autre :	

Hépatique :

Cytolyse	
Cholestase	
Autre :	

Système nerveux central :

Céphalées	
Vertige	
Irritabilité	
Confusion	
Convulsion	
Autre :	

Psychiatrique :

Anxiété	
Agitation	
Insomnie	
Hallucination	
Autre :	

Cutanéo-muqueux :

Prurit	
Eruption maculo-papuleuse	
Eruption pustuleuse	
Autre :	

Immuno-allergique/système immunitaire :

Urticaire	
Angioedème	
Bronchospasme	
Autre :	

Cardio-vasculaire :

Trouble du rythme	
Anomalies à l'ECG : allongement du QT élargissement du QRS aplatissement de l'onde T	
Autre :	

Autres effets non cités ci-dessus :

Type (veuillez préciser) :

.....
.....

Autres précisions concernant l'évènement :

.....
.....
.....

Evolution :

- Arrêt ou modification de la dose de l'hydroxychloroquine /
chloroquine : OUI.....NON.... Si oui, préciser la date :

.....

- Traitement symptomatique :

OUI (préciser) NON....

- Décrire l'évolution clinique/biologique :

.....
.....
.....

Structure Sanitaire : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | N° dossier médical : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

5. Informations cliniques et paracliniques (suite)

Traitement au long cours : Oui Non . Si « Oui », précisez :

Corticoides au long cours : Oui Non Immunopresseurs : Oui Non
Anticancéreux : Oui Non Antiinflammatoires : Oui Non
Inhibiteurs de l’Enzyme de Conversion : Oui Non ARA II : Oui Non
Biothérapies : Oui Non Autre(s) : Oui Non

Si autre(s), précisez :
.....

Signes fonctionnels à l’admission :

Fièvre : Oui Non Toux : Oui Non
Dyspnée : Oui Non Céphalées : Oui Non
Troubles digestifs : Oui Non Asthénie : Oui Non
Douleur Thoracique : Oui Non Odinophagie : Oui Non
Douleur Abdominale : Oui Non Eruption cutanée : Oui Non
Anosmie : Oui Non Arthralgies ou myalgies : Oui Non
Ageusie : Oui Non Autre(s) : Oui Non

Si autre(s), précisez :
.....

Signes cliniques :

Poids : | | | | | , | | kg Taille : | | | | | cm Température à l’admission : | | | | | , | | °C

Eruption cutanée : Oui Non Vomissements Oui Non Diarrhée Oui Non

Pression artérielle Syst/Dia : mm Hg Fréquence Respiratoire :/min
Fréquence Cardiaque :/min SpO2 :%
Signes de Choc : Oui Non Signes de Détresse Respiratoire : Oui Non

Défaillance neurologique : Score de Glasgow :/15
Défaillance hématologique : Si « Oui », précisez :

Défaillance hépatique : Si « Oui », précisez :
ALAT : ASAT : Ph Alc :

Radiographie du Thorax : Signes Radiologiques : Si « Oui », précisez :
Défaillance Rénale : Si « Oui », précisez :
Créatinine : Clairance :
Protéinurie :

Structure Sanitaire : | _ _ _ _ _ | N° dossier médical : | _ _ _ _ _ |

6. Prélèvement pour recherche du SARS-CoV-2

Prélèvement fait : Oui Non

Date de prélèvement : | _ _ _ _ _ |

Type de prélèvement : Nasopharyngé Autre Si « Autre », précisez :

Laboratoire d'analyse : | _ _ _ _ _ |

Test du SARS-CoV-2 : Positif Négatif Type du test : PCR Test Rapide :

7. Autres examens complémentaires:

ECG 1, date : | _ _ _ _ _ |

Normal : Anormal : précisez:

ECG 2, date : | _ _ _ _ _ |

Normal : Anormal : précisez:

ECG 3, date : | _ _ _ _ _ |

Normal : Anormal : précisez:

Si TDM Thoracique, date : | _ _ _ _ _ |

Interprétation :
.....

8. Prise en charge thérapeutique :

Oxygénothérapie : Oui Non

Ventilation mécanique : Oui Non

Si oui précisez durée en jours :

Antibiothérapie : Oui Non

Si antibiothérapie, précisez :
.....

Autres traitements, précisez :
.....
.....

Structure Sanitaire : | | | | | | | | | | | | | | | | N° dossier médical : | | | | | | | | | | | | | | | |

9. Utilisation de l'association Hydroxychloroquine (ou Chloroquine) à l'Azithromycine

Hydroxychloroquine : Oui Non Nom Commercial :

Posologie :

Ou Chloroquine : Oui Non Nom Commercial :

Posologie :

Azithromycine : Oui Non Nom Commercial :

Posologie :

Date de Signature du Consentement : | | | | | | | | | |

Date de la première prise de l'association : | | | | | | | | | |

Date de la dernière prise de l'association : | | | | | | | | | |

10. Evolution

Effets Indésirables (A Notifier au CNPV : *effets.indesirables@rns.tn* ; Fax : 71 260 714, Prière d'utiliser la fiche type de l'Annexe 3)

Date de notification au Centre National de Pharmacovigilance : | | | | | | | | | |

Dernière PCR de contrôle : Date : | | | | | | | | | |

Résultat :

Disparition des signes de gravité : Oui Non Date | | | | | | | | | |

Disparition de la fièvre : Oui Non Date | | | | | | | | | |

Disparition de tous les symptômes : Oui Non Date | | | | | | | | | |

Complications Oui Non

SDRA Oui Non Insuffisance rénale Oui Non

CIVD Oui Non Myocardite Oui Non

Embolie pulmonaire Oui Non Rhabdomyolyse Oui Non

Infection nosocomiale Oui Non Syndrome d'activation macrophagique Oui Non

Autres complications , précisez :
.....

Evolution finale : Précisez selon le cas :

Sortie à domicile	Date de sortie :	
Transfert	Date de transfert :	Service :
Décès	Date de décès :	Cause du décès :
Autre Evolution :		

10. Diagnostic retenu

.....
.....