

# « Préparation d'un avis concernant la femme enceinte A l'attention de la cellule de soutien éthique

Complément de la saisine envoyée le 2 avril 2020

[soutien\\_ethique@ap-hm.fr](mailto:soutien_ethique@ap-hm.fr)

Pierre Tourame - Marseille le 5 avril 2020`

Le débat aujourd'hui autour de « *l'Hydroxychloroquine dans le Covid 19* » réactualise la question de la « médecine expérimentale ».

En France, l'utilisation précoce de ce médicament sur la base d'une idée intuitive<sup>1 2</sup> de traitement antiviral<sup>3</sup> fait débat. L'utilisation de ce protocole est critiquée. L'argument avancé est qu'il relève d'une médecine empirique que certains considèrent comme dangereuse. Avant son utilisation, il serait nécessaire d'obtenir une *preuve* de son efficacité par une méthodologie à rigueur scientifique, de type médecine expérimentale.

Cependant, nous sommes au milieu d'une crise sanitaire et l'urgence de sauver le plus grand nombre nous impose d'agir vite.

Les premières observations publiées de cas d'utilisation de l'hydroxychloroquine pour le Covid-19 semblent prometteuses. Elles ont permis de constater une diminution de la charge virale et du développement de la maladie jusqu'au stade grave de la réanimation. Ce traitement appliqué tôt diminuerait la mortalité en valeur absolue.

Bien entendu, il s'agit d'un constat brut de l'observation des quelques premiers cas à intégrer dans une analyse scientifique, :

- pour l'IHU : 24 cas puis 80 cas<sup>4</sup>
- pour l'équipe de Wuhan, un essai randomisé pré publié le 30 mars sur le site MedRxiv : 62 patients en 2 groupes, un groupe témoin avec hydroxy chloroquine et un sans.

Pour les 2 équipes : Il existe à l'évidence une tendance à l'efficacité du traitement, par diminution de la charge virale pour les cas traités avec diminution de la gravité du processus infectieux.

Il ne s'agit que d'un petit nombre de cas, Mais en cette période de crise sanitaire, au pic de la pandémie, peut-on se priver d'un médicament qui, dans les faits, apporte des résultats ?

Le Pr Claude Bernard, précurseur de la médecine expérimentale disait :

---

<sup>1</sup> Le protocole Hydroxychloroquine Zythromax développé par l'IHU à Marseille

<sup>2</sup> « L'intuition engendre l'idée expérimentale » dans introduction à la médecine expérimentale Pr Claude Bernard

<sup>3</sup> COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression . Dan Zhou , Sheng-Ming Dai and Qiang Tong The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Corresponding author. E-mail: jason tong1985@outlook.com

<sup>4</sup> Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France Corresponding author: D. Raoult

«... La médecine expérimentale diffère de l'empirisme ; mais nous n'avons pas dit pour cela que la médecine expérimentale dût renier la médecine d'observation et l'emploi empirique des médicaments ; loin de là, la médecine expérimentale se sert de l'observation médicale et de l'empirisme comme point d'appui nécessaire. »<sup>5</sup>

L'utilisation empirique de ces médicaments et l'observation précise de ces cas sont la première étape de la « méthodologie expérimentale ». La constatation des signes doit être rigoureuse pour permettre leur analyse. De ces études sera déduit le raisonnement expérimental.

« La médecine empirique et la médecine expérimentale ne sont point incompatibles ; elles doivent être au contraire inséparables l'une de l'autre. »<sup>6</sup>

La rigueur scientifique des essais affinera nos connaissances thérapeutiques. Mais nous restons dans deux temporalités, ayant leurs critères propres de validation, un temps court pour la médecine empirique, un temps long pour la recherche hypothético-déductive.

Indépendamment des aspects épistémologiques, l'utilisation empirique de l'association de deux médicaments mise en place par l'équipe de « l' IHU – Méditerranée Infection » soulève des questions éthiques.

Selon la méthode des principes adoptée par le staff de la cellule de soutien éthique, il convient, en vertu du « respect de l'autonomie », de « tenir compte des souhaits du patient<sup>7</sup> ».

Nous lisons dans ce document :

- *Le professionnel de santé informe, conseille, formule des propositions au patient ou ses proches. Il ne contraint pas le patient, il ne lui impose rien contre son gré. La décision doit être partagée, prise dans un esprit d'« alliance thérapeutique » et de concertation, ce qui implique une information claire et appropriée. Les patients doivent pouvoir exprimer leurs préférences et être étroitement associés aux décisions qui les concernent, consentir à un soin ou le refuser. »*

### **La question à laquelle il faut répondre :**

Dans le cadre de l'activité en Maternité, peut-on proposer ce protocole au début de la maladie, sur les arguments suivant ?

- **les femmes enceintes comme leur nouveau né constituent une population qu'il faut protéger** - communiqué du 30 mars 2020 de l'Académie Nationale de Médecine<sup>8</sup>. Cette vulnérabilité pendant la grippe est surveillée par les Sociétés Savantes et l'Inserm : « *Les particularités immunitaires et la susceptibilité particulière à certains agents infectieux de la femme enceinte expliquent les risques spécifiques de l'infection au cours de la grossesse et du post-partum. (...) Les données fournies par l'OMS concernant les pandémies grippales témoignent de la vulnérabilité particulière des femmes enceintes : les décès touchent une population plus jeune que lors des épidémies saisonnières et la cause du décès est plus fréquemment due aux complications respiratoires de la pneumopathie virale, qu'aux surinfections bactériennes accessibles aux antibiotiques* »<sup>9</sup>

<sup>5</sup> introduction à la médecine expérimentale Pr Claude Bernard J. B. Baillière et Fils Paris 1865 ibid J. B. Baillière et Fils Paris 1865 .Ont participé à cette édition électronique : Vincent Jolivet (2013, encodage TEI) et Frédéric Glorieux (2013, encodage TEI).[http://obvii.sorbonne-universite.fr/corpus/critique/bernard\\_introduction-medecine-experimentale/](http://obvii.sorbonne-universite.fr/corpus/critique/bernard_introduction-medecine-experimentale/)

<sup>6</sup> ibid Pr Claude Bernard

<sup>7</sup> : [soutien\\_ethique@ap-hm.fr](mailto:soutien_ethique@ap-hm.fr): « Outils conceptuels et méthodologiques pour clarifier les dilemmes éthiques » (cellule de soutien éthique)

<sup>8</sup> Covid-19, grossesse et accouchement *Communiqué de l'Académie nationale de Médecine* pièce jointe n°1

<sup>9</sup> INSERM, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. rapport

-**L'épidémiologie de la mortalité maternelle de cause infectieuse grippale** en France fait état : de 2007 à 2009 de 2 morts par virus grippal H1N1<sup>10</sup> et de 2010 à 2012, 5 sont en lien avec des complications d'une infection par le virus de la grippe, 4 de grippe A (H1N1) avérée et un cas suspect de grippe A compliquée de pneumopathie.<sup>11 12</sup>  
En septembre 2017, l'Inserm/Santé Publique a insisté sur la vaccination<sup>13 14</sup>.

- **les premiers résultats du protocole « Hydroxychloroquine-Zythromax »**<sup>15</sup>, sont en faveur d'une diminution de la charge virale et également des complications respiratoires graves selon l'équipe de l'IHU Marseille infection.

- **Ces 2 médicaments**, hydroxychloroquine et Zythromax, sont connus de longue date et peuvent être utilisés chez la femme enceinte pendant la grossesse et pendant l'allaitement (Centre de Référence des Agents Tératogène)<sup>16</sup>.

Les règles de surveillance sont parfaitement codifiées dans « -Fiche-MAJ-220320 Asso CRPV »<sup>17</sup> du Réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance.

Pour les infections à coronavirus SARS-CoV-2, (au 22 mars 2020) il est préconisé de réserver son utilisation à une prise en charge spécialisée ou lors d'essais cliniques.

Par principe de précaution, certains ont mis en avant ce risque cardiaque des 2 molécules et demande d'attendre un rapport bénéfice /risque plus complet avant utilisation du protocole. L'équipe de Wuhan présente un essai randomisé pré publié le 30 mars sur le site MedRxiv : 62 patients en 2 groupes, un groupe avec hydroxy chloroquine et un groupe contrôle. L'Hydroxychloroquine aurait une efficacité sur les lésions pulmonaires.

- **L'urgence sanitaire** impose de proposer un traitement. Les événements indésirables graves, voir de décès<sup>18</sup>, existent statistiquement. Bien que rares, ils sont trop nombreux en valeur absolue Dans la balance bénéfique/risque, c'est la gravité du risque vital qui est à prendre en compte. Oui, Il y a des risques « à ne rien faire »

---

de l'Enquête Nationale Confidentielle sur les Morts Maternelles (ENCMM) 2010-2012 / p. 94

<sup>10</sup> Rapport du Comité National d'experts sur la Mortalité Maternelle 2007-2009 p.42 Francis Puech et Pierre Charbonneau

<sup>11</sup> ibid Morts Maternelles 2010-2012

<sup>12</sup> INSERM, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. rapport de l'Enquête Nationale Confidentielle sur les Morts Maternelles (ENCMM) 2010-2012 / p. 94 (septembre 2017)

<sup>13</sup> INSERM, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / paragraphe causes infectieuses directes ibid

<sup>14</sup> Tita A: Influenza vaccination and antiviral therapy in pregnant women. J Infect Dis 2016 Aug15;214(4):505-6

<sup>15</sup> **Traitement COVID** Les patients sans contre-indication (document supplémentaire 1) se sont vu offrir une combinaison de 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine par voie orale, trois fois par jour pendant dix jours, combinée avec de l'azithromycine (500 mg à J1 puis 250 mg par jour pendant les quatre jours suivants). Pour les patients atteints de pneumonie et de score NEWS ≥ 5, un antibiotique à large spectre (ceftriaxone) a été ajouté à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine. Des électrocardiogrammes à douze dérivations (ECG) ont été effectués sur chaque patient avant le traitement et deux jours après le début du traitement. Tous les ECG ont été examinés par des cardiologues principaux. Le traitement n'a pas été commencé ou a été interrompu lorsque le QTc (formule de Bazett) était > 500 ms et que le rapport bénéfice / risque était estimé entre 460 et 500 ms. Le traitement n'a pas été commencé lorsque l'ECG a montré des profils suggérant une canalopathie et le rapport bénéfice / risque a été discuté lorsqu'il a montré d'autres anomalies significatives (c'est-à-dire, ondes Q pathologiques, hypertrophie ventriculaire gauche, bloc de branche gauche). De plus, tout médicament prolongeant potentiellement l'intervalle QT a été interrompu pendant le traitement. Des traitements symptomatiques, y compris de l'oxygène, ont été ajoutés au besoin. Un ionogramme et une vérification des taux de potassium sérique en particulier, ont été systématiquement effectués lors de l'admission. Au besoin, la chimie sanguine standard a été vérifiée.

<sup>16</sup> CRAT =Centre de Référence des Agents Tératogènes-Hôpital Armand Trousseau Paris voir fiche pièces jointes 2 ,3

<sup>17</sup> Chloroquine et hydroxychloroquine Point d'information à destination des professionnels de santé Réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance 22 mars 2020 chloroquine-Fiche-MAJ-220320 Asso CRPV.

<sup>18</sup> Selon une étude chinoise, 80% des patients présentent des symptômes bénins et le **taux de mortalité global** est d'environ 2,3%, bien que celui-ci monte à 8,0% chez les patients âgés de 70 à 79 ans et à 14,8% chez ceux âgés de 80 ans et plus (4). Cependant, il est très probable qu'il existe un nombre important de porteurs asymptomatiques dans la population, et il est donc probable que le taux de mortalité a été surestimé. Pour prendre l'exemple de l'épidémie à bord du bateau de croisière Diamond Princess, le taux de mortalité était de 1,4% ibid IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France

Le 12 mars 2020, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a été confirmée chez 125 048 personnes dans le monde, avec une mortalité d'environ 3,7%, par rapport à un taux de mortalité inférieur à 1% dû à la grippe.

Pour ce virus, en dehors des personnes âgées ou à comorbidité, l'énorme majorité des cas décède lors de la tempête cytokinique<sup>19</sup> déclenchée par une dysimmunité induite<sup>20</sup>

Un score de risque de survenue de ce déséquilibre « HScore for secondary HLH, by clinical parameter » est publié dans ce même article<sup>21</sup>. Pour le Covid 19, le traitement nécessiterait d'être précoce pour diminuer la charge virale au plus tôt.

Cette notion de prise en charge thérapeutique active est déjà connue pour la grippe saisonnière.

### Conclusion :

« **La possibilité d'un traitement antiviral précoce au cours de la grossesse est plus que jamais d'actualité.** » Il faut traiter les femmes enceintes symptomatiques. Pour cela des tests diagnostic largement diffusés seront nécessaires pour dépister la présence virale et traiter .

Nous pensons que le protocole de l'équipe de l'IHU Marseille Infection semble d'évidence aujourd'hui être le plus apte pour « *pour éviter la propagation de la maladie et pour traiter les patients le plus tôt possible avant que des complications respiratoires irréversibles graves ne se manifestent* »<sup>22</sup>.



<sup>19</sup> COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online March 13, 2020

<sup>20</sup> sHLH ou secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis

<sup>21</sup> The Hscore<sup>11</sup> generates a probability for the presence of secondary HLH. HScores greater than 169 are 93% sensitive and 86% specific for HLH. Note that bone marrow haemophagocytosis is not mandatory for a diagnosis of HLH. HScores can be calculated using an online HScore calculator.<sup>11</sup> HLH=haemophagocytic lymphohistiocytosis. \*Defined as either haemoglobin concentration of 9.2 g/dL or less ( $\leq 71$  mmol/L), a white blood cell count of 5000 white blood cells per mm<sup>3</sup> or less, or platelet count of 110 000 platelets per mm<sup>3</sup> or less, or all of these criteria combined. For the **HScore calculator** see <http://saintantoine.aphp.fr/score/>

<sup>22</sup> *ibid* IHU-Méditerranée Infection, Marseille



## **Covid-19, grossesse et accouchement**

### *Communiqué de l'Académie nationale de Médecine*

30 Mars 2020

L'épidémie de Covid-19 qui frappe notre pays n'empêchera pas la survenue de 130 à 140 000 naissances en 2 mois, ou 200 000 naissances en 3 mois. Même en l'absence de preuve avérée de contamination materno-fœtale par le Sars-CoV-2, les nouveau-nés constituent donc, avec leurs mères une population de 300 à 400 000 personnes qu'il faut protéger.

L'Académie nationale de Médecine tient à exprimer son total soutien et sa solidarité à tous les personnels de santé du public et du privé, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, anesthésistes, néonatalogistes, infirmières, aides-soignantes, puéricultrices, tous ceux qui, par leur fonction, leur compétence, leur dévouement et leur générosité, contribuent, dans des circonstances exceptionnellement délicates et souvent très tendues, à faire de la naissance un évènement maîtrisé, sécurisé et réussi.

En appui des retours d'expérience provenant des zones les plus touchées par l'épidémie, L'Académie nationale de Médecine recommande :

- 1) L'instauration dans toutes les maternités d'une filière dédiée au Coronavirus avec un parcours de soin protégé depuis l'entrée en maternité jusqu'au retour au domicile et une prise en charge isolée en salle de naissance puis en hospitalisation post natale, afin de permettre aux parturientes non infectées d'accoucher en maternité et non à domicile et de bénéficier ainsi des conditions optimales de sécurité ;
- 2) La poursuite, avec une nécessaire adaptation, des actes médicaux préconisés au cours des derniers mois ou dernières semaines de grossesse - consultation d'information y compris par téléphone, examen obstétrical, échographie, visite pré-anesthésique, examens biologiques - afin de maintenir toutes les conditions optimales de sécurité pour l'accouchement à venir, avec une vigilance accrue pour les grossesses à risque ;
- 3) L'approvisionnement des maternités en dispositifs de protection pour les soignants, tout particulièrement pour les intervenants en salle de naissance, comprenant, outre les masques et le gel hydro-alcoolique, les équipements adaptés à une exposition importante aux fluides corporels lors de l'accouchement par voie basse et par césarienne : sur-blouses, sur-chaussures, charlottes, lunettes, pour éviter toute possibilité de contamination réciproque entre parturientes et soignants, les unes et les autres pouvant être porteurs asymptomatiques du virus ;
- 4) Le maintien d'un accueil empathique des couples dans un moment émotionnellement spécifique, la présence du père restant envisageable sous réserve de prendre toutes les mesures de protection individuelle, sans oublier que ces mesures s'imposent en priorité aux soignants en cas de disponibilités limitées ;
- 5) le maintien, avec les précautions requises, de l'allaitement maternel qui, outre les avantages nutritionnels et immunitaires, entretient et développe la précieuse relation mère enfant établie durant la grossesse, les données scientifiques actuelles excluant le passage du virus dans le lait maternel.

lecrat.fr/spip.php?page=article&id\_article=425

## Hydroxychloroquine - Grossesse et allaitement

Mise à jour : 23 mars 2020

Pour en savoir plus : [Corticoïdes et grossesse](#)

---

**PLAQUENIL®**

---

L'hydroxychloroquine est une molécule proche de la chloroquine. Elle est utilisée notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, le lupus et la lécite. Sa demi-vie d'élimination plasmatique terminale est très longue (de 30 à 60 jours). Ses principaux effets indésirables sont d'ordre ophtalmologique.

---

**ETAT DES CONNAISSANCES**

- Les données disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'hydroxychloroquine en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.
- L'hydroxychloroquine passe le placenta. Les concentrations sanguines néonatales mesurées au sang de cordon sont équivalentes à celles de la mère.
- Aucune répercussion ophtalmologique n'est retenue à ce jour lors du suivi d'enfants exposés in utero.
- L'utilisation chronique de l'hydroxychloroquine chez la femme enceinte est recommandée par de nombreuses sociétés savantes nationales et internationales dans différentes pathologies (lupus, syndrome des APL...).

---

**EN PRATIQUE**

Dans certaines pathologies (comme le lupus) l'hydroxychloroquine doit être poursuivie en cours de grossesse.

- **En prévision d'une grossesse**
  - Une consultation préconceptionnelle est souhaitable afin de faire le point sur la pathologie et son traitement en vue d'une future grossesse.
  - Si après avis du prescripteur l'interruption de l'hydroxychloroquine risque de compromettre l'équilibre de la pathologie maternelle, la poursuite du traitement est possible.
- **Traiter une femme enceinte**
  - Si l'hydroxychloroquine est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse.
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
  - **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif de l'hydroxychloroquine.
  - Si l'hydroxychloroquine est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle, elle pourra être poursuivie quel que soit le terme de la grossesse.
- **Allaitement**
  - La quantité d'hydroxychloroquine ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit en moyenne 3% de la dose maternelle (en mg/kg).
  - Aucun événement particulier, notamment ophtalmologique, n'a été signalé à ce jour chez des enfants allaités par des mères sous hydroxychloroquine (une cinquantaine dans la littérature).
  - De plus, le recul d'usage de l'hydroxychloroquine chez la femme qui allaite est important puisque des sociétés savantes nationales et internationales n'opposent pas de restriction à l'allaitement maternel sous hydroxychloroquine dans différentes pathologies chroniques.
  - Au vu de ces données, l'allaitement est envisageable lors d'un traitement par hydroxychloroquine.

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes  
**CRAT**

## Azithromycine - Grossesse et allaitement


Mise à jour : 25 mars 2020

**AZADOSE® - AZYTER® - ORDIPHA® - ZITHROMAX®**

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides (classe des azalides). Elle est utilisée par voie orale, notamment dans le traitement des cervicites et urétrites à chlamydiae trachomatis (monodose) et dans la prophylaxie des infections à mycobacterium avium intracellulaire chez le patient VIH. Elle est également utilisée par voie oculaire.

**ETAT DES CONNAISSANCES**

- Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'azithromycine sont très nombreuses et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.
- Le passage placentaire de l'azithromycine semble très faible (environ 10% sur sang de cordon et sur cotylédon humain in vitro).

 **Pictogrammes sur les boîtes de médicaments : le CRAT n'est pas d'accord.**

**EN PRATIQUE**

- **Traiter une femme enceinte**
  - L'utilisation de l'azithromycine est possible, quel que soit le terme de la grossesse.
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
  - **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif de l'azithromycine.
- **Allaitement**
  - La quantité d'azithromycine reçue par l'enfant via le lait est faible : elle est estimée à environ 4% de la dose pédiatrique (dosages effectués chez un petit effectif).
  - Aucun événement particulier n'est retenu à ce jour chez les enfants allaités de mères sous azithromycine.
  - Au vu de ces éléments, l'utilisation de l'azithromycine est possible chez une femme qui allaite.

**CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes**  
**Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 PARIS**  
**Fax : +33 (0)144735395 - Réservé au corps médical.**  
**[www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)**