



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Mémoire original

## Informations relatives aux psychotropes et à leurs adaptations éventuelles pour les patients souffrant de troubles psychiques en France pendant l'épidémie à SARS-CoV-2



### Informations on psychotropics and their adaptations for patients suffering from mental disorders in France during the SARS-CoV-2 epidemic

H. Javelot<sup>a,b,\*,1,2</sup>, P.-M. Llorca<sup>c,d</sup>, D. Drapier<sup>e,f,1</sup>, E. Fakra<sup>g,1</sup>, C. Hingray<sup>h,i,1,2</sup>, G. Meyer<sup>j,k</sup>, S. Dizet<sup>l,2</sup>, A. Egron<sup>m,2</sup>, C. Straczek<sup>n,o</sup>, M. Roser<sup>o,p</sup>, M. Masson<sup>q,r</sup>, R. Gaillard<sup>s,t</sup>, P. Fossati<sup>u,1</sup>, E. Haffen<sup>v,w,1</sup>

<sup>a</sup> Établissement Public de Santé Alsace Nord, Brumath, France<sup>b</sup> Laboratoire de toxicologie et pharmacologie neuro-cardiovasculaire, université de Strasbourg, Strasbourg, France<sup>c</sup> CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France<sup>d</sup> Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France<sup>e</sup> Pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie adulte, centre hospitalier Guillaume-Régner, Rennes, France<sup>f</sup> EA 4712, comportements et noyaux gris centraux, université de Rennes 1, Rennes, France<sup>g</sup> Pôle universitaire de psychiatrie, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France<sup>h</sup> Pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie d'adultes du Grand Nancy, centre psychothérapeutique de Nancy, Laxou, France<sup>i</sup> Département de neurologie, CHU de Nancy, Nancy, France<sup>j</sup> Service de pharmacie, Établissement Public de Santé Alsace Nord, Brumath, France<sup>k</sup> Service de pharmacie, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France<sup>l</sup> Service de pharmacie, CHS de Sevrey, Chalon-sur-Saône, France<sup>m</sup> Service de pharmacie, centre hospitalier de Cadillac, Cadillac, France<sup>n</sup> Département de pharmacie, CHU Henri-Mondor, Créteil, France<sup>o</sup> Institut Mondor de recherche biomédicale, Inserm U955, équipe 15 neuropsychiatrie translationnelle, Créteil, France<sup>p</sup> Service de psychiatrie sectorisée, hôpital Albert-Chenevier, Créteil, France<sup>q</sup> Nightingale Hospitals-Paris, clinique du Château de Garches, Garches, France<sup>r</sup> SHU, GHU psychiatrie et neurosciences, Paris, France<sup>s</sup> GHU psychiatrie et neurosciences, université de Paris, Paris, France<sup>t</sup> Sous-section 49-03, Conseil national des universités (CNU), Paris, France<sup>u</sup> Inserm U1127, service de psychiatrie adultes, ICM, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Sorbonne université, AP-HP, Paris, France<sup>v</sup> CIC-1431 Inserm, service de psychiatrie, CHU de Besançon, Besançon, France<sup>w</sup> Laboratoire de neurosciences, université de Franche-Comté, Besançon, France

#### INFORMATIONS

Historique de l'article :

Reçu le 14 avril 2020

Accepté le 17 avril 2020

Disponible sur Internet le 4 mai 2020

Mots clés :

COVID-19

Psychotropes

Intéactions médicamenteuses

#### RÉSUMÉ

La pandémie 2019–20 liée au coronavirus (SARS-CoV-2 ; *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) a des conséquences dramatiques sur les populations en termes de morbi-mortalité et en terme social, le confinement général de près de la moitié de la population mondiale étant une situation inédite dans l'histoire, dont il est difficile aujourd'hui de mesurer l'impact aux niveaux individuel et collectif. Elle touche plus spécifiquement des personnes présentant différents facteurs de risque, qui sont plus fréquents chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. Nous avons pratiqué une revue de la littérature visant à permettre d'évaluer le rapport bénéfice/risque spécifique des traitements psychotropes chez des patients souffrant de COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Sur le plan clinique, les symptômes évocateurs de la COVID-19 (fièvre, toux, dyspnée, signes digestifs) peuvent être provoqués par différents psychotropes et imposent une vigilance pour éviter faux négatifs et faux positifs. Chez les patients

\* Auteur correspondant. Établissement Public de Santé Alsace Nord/Laboratoire de toxicologie et pharmacologie neuro-cardiovasculaire, université de Strasbourg, Brumath/Strasbourg, France.

Adresse e-mail : [herve.javelot@ch-epsan.fr](mailto:herve.javelot@ch-epsan.fr) (H. Javelot).

<sup>1</sup> Pour l'Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN).

<sup>2</sup> En collaboration avec la Société Francophone Pharmaciens & Psychiatres (SF2P).

atteints, les psychotropes doivent être maniés avec prudence notamment chez les sujets âgés, en prenant en compte le risque pulmonaire. Lithium et Clozapine, qui sont des médicaments de référence dans le trouble bipolaire et la schizophrénie résistante, justifient une attention spécifique. Le sevrage tabagique nécessaire dans les situations d'insuffisance respiratoire justifie un ajustement posologique pour éviter une mauvaise tolérance des traitements habituels. Les traitements symptomatiques utilisés dans la COVID-19 ont de fréquentes interactions avec les psychotropes les plus utilisés. S'il n'existe pas de traitement curatif de l'infection au SARS-CoV-2, les interactions des différentes molécules actuellement testées avec plusieurs classes de psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques) sont importantes à prendre en compte du fait de risque de modification de la conduction cardiaque. Les connaissances spécifiques sur la COVID-19 restent pauvres aujourd'hui, mais il faut recommander la rigueur, dans ce contexte, lors du maniement des psychotropes, pour éviter de rajouter, chez les patients souffrant de troubles psychiatriques, potentiellement vulnérables dans le contexte épidémique, un risque iatrogène ou de perte d'efficacité.

© 2020 L'Encéphale, Paris.

## A B S T R A C T

Keywords:  
COVID-19  
Psychotropics  
Drug interactions

The 2019–20 coronavirus pandemic (SARS-CoV-2; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) has dramatic consequences on populations in terms of morbidity and mortality and in social terms, the general confinement of almost half of the world's population being a situation unprecedented in history, which is difficult today to measure the impact at the individual and collective levels. More specifically, it affects people with various risk factors, which are more frequent in patients suffering from psychiatric disorders. Psychiatrists need to know: (i) how to identify, the risks associated with the prescription of psychotropic drugs and which can prove to be counterproductive in their association with COVID-19 (coronavirus disease 2019), (ii) how to assess in terms of benefit/risk ratio, the implication of any hasty and brutal modification on psychotropic drugs that can induce confusion for a differential diagnosis with the evolution of COVID-19. We carried out a review of the literature aimed at assessing the specific benefit/risk ratio of psychotropic treatments in patients suffering from COVID-19. Clinically, symptoms suggestive of COVID-19 (fever, cough, dyspnea, digestive signs) can be caused by various psychotropic drugs and require vigilance to avoid false negatives and false positives. In infected patients, psychotropic drugs should be used with caution, especially in the elderly, considering the pulmonary risk. Lithium and Clozapine, which are the reference drugs in bipolar disorder and resistant schizophrenia, warrant specific attention. For these two treatments the possibility of a reduction in the dosage – in case of minimal infectious signs and in a situation, which does not allow rapid control – should ideally be considered taking into account the clinical response (even biological; plasma concentrations) observed in the face of previous dose reductions. Tobacco is well identified for its effects as an inducer of CYP1A2 enzyme. In a COVID+ patient, the consequences of an abrupt cessation of smoking, particularly related with the appearance of respiratory symptoms (cough, dyspnea), must therefore be anticipated for patients receiving psychotropics metabolized by CYP1A2. Plasma concentrations of these drugs are expected to decrease and can be related to an increase risk of relapse. The symptomatic treatments used in COVID-19 have frequent interactions with the most used psychotropics. If there is no curative treatment for infection to SARS-CoV-2, the interactions of the various molecules currently tested with several classes of psychotropic drugs (antidepressants, antipsychotics) are important to consider because of the risk of changes in cardiac conduction. Specific knowledge on COVID-19 remains poor today, but we must recommend rigor in this context in the use of psychotropic drugs, to avoid adding, in patients suffering from psychiatric disorders, potentially vulnerable in the epidemic context, an iatrogenic risk or loss of efficiency.

© 2020 L'Encéphale, Paris.

## Introduction

La pandémie actuelle liée à un coronavirus émergent (SARS-CoV-2 ; *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ou coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère) prend de court l'ensemble des communautés scientifiques et hospitalières. Dans cet environnement déstabilisant de multiples recommandations sont émises, mais il convient tout à la fois de vérifier leur validité scientifique et d'assurer leur évolutivité. Les premières recommandations françaises indexées dans la littérature ont vu le jour très récemment [1] et intègrent les premières directives nationales formulées pour la santé mentale [2,3]. Ces recommandations pionnières évoquent la question des traitements psychotropes, pour lesquels une approche structurée doit désormais être proposée.

L'enjeu de cette revue est de proposer cinq axes de collecte d'information et de réflexion :

- décrire l'enjeu de la continuité d'accès aux psychotropes en situation pandémique et de confinement ;

- dresser un descriptif général sur le rapport bénéfice/risque des adaptations thérapeutiques éventuelles sur les psychotropes dans ce contexte ;
- apporter des informations sur l'impact des psychotropes au regard des symptômes de la COVID-19 (*coronavirus disease 2019* ou maladie à coronavirus 2019) ;
- décrire succinctement les liens entre substances psychoactives et COVID-19 ;
- proposer une synthèse des interactions entre les psychotropes et les traitements susceptibles d'être proposés au décours de la COVID-19.

Ces informations doivent être considérées avec prudence compte tenue de la connaissance encore imparfaite de cette infection virale.

Les données issues de la recherche préclinique ne seront pas présentées dans cet article ; elles sont à ce stade des éléments d'information, mais ne peuvent pas légitimement participer du

processus décisionnel clinique. Les 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> parties s'appuieront sur des informations mixtes issues de la littérature médico-scientifique et sur des informations officielles (Agence nationale de sécurité du médicament [ANSM] ; les références notées [ANSM] renvoient aux monographies des produits cités), de nature à sécuriser l'exercice de prescription des psychiatres dans le cadre de la pandémie au SARS-CoV-2.

Le présent contenu s'attarde sporadiquement sur certains aspects de médecine somatique, utiles aux psychiatres (et aux internes en psychiatrie), dans une pratique médicale holistique. Plusieurs éléments à risque relevant de l'automédication sont également pertinents à prendre en considération pour les conseils qui peuvent être formulés aux patients par les psychiatres hospitaliers et libéraux en relais de l'information transmise par les médecins généralistes.

## Continuité de l'accès aux psychotropes

### Évolution du cadre réglementaire

Dans le cadre de la facilitation de l'accès aux soins médicamenteux un dispositif a été acté par l'arrêté du 23 mars 2020 « prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de COVID-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire » ; ce dernier stipulant qu'« afin d'éviter toute interruption de traitement préjudiciable à la santé d'un patient bénéficiant d'un traitement chronique, les pharmacies d'officine peuvent dispenser, lorsque la durée de validité d'une ordonnance renouvelable est expirée, un nombre de boîtes par ligne d'ordonnance garantissant la poursuite du traitement jusqu'au 31 mai 2020. Le traitement est d'abord délivré dans la limite d'une période d'un mois avant de pouvoir être renouvelé. Ces médicaments sont remboursés par l'Assurance maladie dans les conditions habituelles » [4]. Ces éléments s'avèrent d'une importance capitale pour les patients souffrant de troubles psychiques, pour leur accès notamment aux traitements psychotropes, dans un contexte pandémique ou la continuité du suivi par les psychiatres libéraux et hospitaliers s'est considérablement complexifiée.

## Données pragmatiques sur la COVID-19 et rapport bénéfice/risque des adaptations thérapeutiques

Les informations épidémiologiques les plus communément reprises à l'heure actuelle sont issues des données chinoises et décrivent les proportions évolutives suivantes [5] : 81 % des cas évoluent en formes légères à modérées (absence de pneumonie ou pneumonie légère), tandis que respectivement 14 % et 5 % des situations vont muer en formes sévères et critiques.

Les symptômes initiaux et ne témoignant, par défaut, que de formes légères à modérées sont : la fièvre, la fatigue, la toux (habituellement sèche), les expectorations et la dyspnée, les myalgies, les céphalées, la confusion, les maux de gorge, une rhinorrhée, et les symptômes digestifs de type diarrhées, nausées et vomissements [6] ; ces éléments sont complétés par les informations actualisées issues du site de référence pour les médecins généralistes : <https://lecmg.fr/coronacliv> [7]). Ces symptômes constituent donc l'essentiel de la clinique associée à l'infection au SARS-CoV-2 à laquelle les psychiatres peuvent être confrontés, en l'absence de nécessité de transfert vers un milieu spécialisé (urgences, réanimation). Les conséquences évolutives péjoratives secondaires à l'infection virale intègrent le choc septique, le passage en syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), les défaillances organiques cardiaques et rénales et les infections secondaires (surinfections bactériennes et fongiques) [6,7]. Des symptômes neurologiques, témoignant du tropisme du virus pour le tissu cérébral, ont

également été décrits, comme l'anosmie (sans obstruction nasale) et l'agueusie [7].

Les facteurs de risque de gravité rapportés par plusieurs études [7,8] sont principalement : l'âge, le sexe masculin, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires/pulmonaires et le cancer.

Il convient de préciser qu'en l'absence de données spécifiques sur la population de santé mentale, il n'est pas démontré que les traitements psychotropes constituent un facteur de risque de l'évolution défavorable de l'infection au SARS-CoV-2 (passage des formes légères à modérées aux formes sévères à critiques).

Il est en revanche bien établi que les patients relevant de la filière de santé mentale présentent :

- d'une part, des facteurs de risques somatiques qui sont associés à la sévérité d'une évolution défavorable de la COVID-19 ;
- d'autre part, des facteurs de risques liés à la maladie psychique (vulnérabilités addictives, cognitivo-comportementales, et psychosociales) pouvant compliquer tout à la fois le pronostic de leur maladie psychique et leur risque de contracter la COVID-19 (difficultés pour adopter les gestes barrières, notamment) [1].

Compte tenu de ces éléments, il est pertinent de rappeler qu'en première intention, et particulièrement pour la population adulte (non âgée), souffrant de troubles psychiques et ne présentant pas de facteurs de risques associés au caractère péjoratif d'une infection par le SARS-CoV-2, le maintien des thérapeutiques apportant la stabilité psychique des patients est l'objectif premier. Plus globalement, il convient également de rappeler les dangers liés à des modifications hâtives, sur des arguments non fondés sur des preuves scientifiques, pour les patients sous psychotropes :

- risque accru de déstabilisation psychique en période pandémique fortement anxiogène ;
- risque d'accentuation secondaire du recours à des traitements d'adjonction/d'ajustement potentiellement pourvoyeurs d'importants effets secondaires (phénothiazines fortement anticholinergiques et antihistaminiques, benzodiazépines) ;
- risque d'exposition des patients à des syndromes de sevrage et/ou d'arrêt (benzodiazépines [9], antidépresseurs [10,11], et antipsychotiques [12]).

Il est à noter tout particulièrement que les syndromes d'arrêt aux ISRS (et dans une moindre mesure aux IRSNa) peuvent représenter un facteur de risque majeur de confusion diagnostique avec une infection initiale au SARS-CoV-2 ; intégrant, notamment, les symptomatologies suivantes : syndrome grippal, céphalées, fatigue, maux de tête, dyspnée, myalgies, nausées, vomissements, diarrhées et confusion [13,14]. Un recoupement symptomatologique partiel peut également être fait avec le syndrome de sevrage aux benzodiazépines [9]. Ces éléments doivent inciter à la plus grande prudence quant à des décisions d'arrêt brutal ou de *switch* trop rapides au décours de la pandémie ; en pesant bien le rapport bénéfice/risque de cet engagement.

En ce qui concerne les populations souffrant de troubles psychiques présentant des facteurs de risques associés au caractère péjoratif d'une infection par le SARS-CoV-2 : sujets âgés ou présentant un ou plusieurs facteurs de risques définis précédemment, le rapport bénéfice/risque de chaque thérapeutique doit être bien sûr réévalué.

À la lumière des maigres données dont nous disposons actuellement dans la littérature, face à une pathologie encore mal connue dans les raisons de son évolution potentiellement dramatique, il convient de concevoir les adaptations sur les psychotropes comme ne pouvant relever que d'une évaluation individuelle. Nous apportons ci-après un corpus informatif de nature à alimenter la réflexion

autour de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'usage des psychotropes face à l'infection au SARS-CoV-2.

## Psychotropes et symptomatologie de la COVID-19

*Psychotropes et maladie physique : quelles données généralistes en santé mentale ? Quelle extrapolation réelle à la situation de la COVID-19 ?*

Dans une vaste revue de la littérature publiée en 2015, Correll et al. [15] identifiaient que les antipsychotiques et, dans une moindre mesure, les antidépresseurs et les thymorégulateurs étaient associés à un risque de nombreuses maladies physiques, dont l'obésité, les dyslipidémies, le diabète, les troubles thyroïdiens, l'hyponatrémie, les maladies cardiovasculaires, et les atteintes des voies respiratoires, gastro-intestinales, hématologiques, musculo-squelettiques et rénales, ainsi que les troubles du mouvement et les convulsions. Les posologies les plus élevées, la polymédication et les personnes vulnérables présentent par ailleurs un plus grand risque (risque absolu – sujets âgés, risque relatif – sujets jeunes), pour la plupart des maladies précitées. Les benzodiazépines sont, quant à elles, incriminées pour leurs effets sédatifs, myorelaxants et dépresseurs globaux de l'activité centrale, dans une augmentation du risque de chutes, de fractures associées, d'accidents, de dépressions respiratoires, mais également de pneumonies [9,16].

Si l'impact global des psychotropes sur la santé physique peut être décrit comme important, il n'en reste pas moins que les conclusions à tirer de telles informations doivent être nuancées :

- au regard des facteurs confondants pouvant contribuer de la détérioration de la santé physique chez les patients sous psychotropes ;
- par la pertinence hypothétique de parallélismes entre ces impacts et la pandémie spécifique à SARS-CoV-2 ;
- au regard de la prévention qu'apportent ces médicaments sur les risques liés à la maladie psychique elle-même [1].

Il convient également de noter que cette période particulièrement anxiogène se montre propice à l'émergence de solutions thérapeutiques conduisant, à une nouvelle forme de validation médiatico-scientifique sans recul [17], comme à la formulation de recommandations de prudence dont la pertinence peut s'avérer tout aussi douteuse en termes de rapport bénéfice/risque [18].

### Psychotropes et symptômes initiaux de la COVID-19

#### Fièvre/hyperthermie

La fièvre est identifiée comme le symptôme le plus fréquent lors de l'infection au SARS-CoV-2 et serait retrouvée chez 83 à 98 % des patients, mais d'autres données rapportent-elles jusqu'à 60 % d'apyrétiqes [7].

Le lien entre hyperthermie et psychotropes est connu sous divers aspects, mais peut générer des confusions dans la manière dont une infection par le SARS-CoV-2 doit être gérée de manière initiale. Les hyperthermies sous psychotropes sont rapportées soit dans le cadre de réactions bénignes, comme avec la clozapine, notamment dans la période d'initiation du traitement [19 ; voir paragraphe dédié ci-après]. Soit au contraire lors d'effets indésirables rares et sévères à l'image d'une neutropénie sous clozapine ou avec d'autres antipsychotiques, du syndrome sérotoninergique, du syndrome malin des neuroleptiques, du syndrome sympathomimétique (ou adrénergique) ou encore de réactions d'hypersensibilité (notamment le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) : lamotrigine, carbamazépine, phénytoïne, phé-

nobarbital, valproate) [19,20, ANSM]. Ces éléments doivent donc être connus (notamment à des fins de diagnostic différentiel), mais ne doivent pas faire l'objet d'anticipation excessive sur des médicaments en place et stabilisante pour les patients ; en dehors d'associations à risque antérieures dont il convient de réévaluer la pertinence.

Les médicaments à risque de syndrome sérotoninergique sont décrits dans une liste dédiée du dernier Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM [21], tandis que des données de la littérature contribuent de l'éclairage informatif pour le diagnostic différentiel entre syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques [22,23]. Notons que pour ces deux syndromes, des recoupements symptomatologiques partiels peuvent être des sources de confusions diagnostiques avec la symptomatologie initiale à la COVID-19 (sueur, hyperthermie, tachycardie, tachypnée, myalgies et confusion, principalement) [23].

Un risque majeur de contribution à l'hyperthermie dans un contexte infectieux est relié aux effets anticholinergiques de nombreux médicaments psychotropes [24]. Le syndrome atropinique implique effectivement un assèchement des muqueuses et une augmentation de la température corporelle par une diminution de la sudation. Cet effet est particulièrement à risque chez les personnes âgées, et donc pour les patients de psychogériatrie, en raison d'une conjugaison de facteurs de risque : plus grande sensibilité initiale aux effets anticholinergiques, fréquence de la polymédication pouvant conduire à une charge anticholinergique plus élevée (somme des effets anticholinergiques portés par un patient). En première intention, et comme évoqué précédemment, l'ANSM fournit par son Thesaurus la liste des médicaments reconnus comme hautement anticholinergiques (effets atropiniques) disponibles en France [21] (voir Tableau 1 pour des informations détaillées sur ces traitements avec les noms commerciaux). Par ailleurs, une évaluation de la charge anticholinergique des patients de psychogériatrie, en identifiant les traitements à risque, tant sur le versant psychiatrique que somatique, s'avère hautement pertinente (voir pour cela l'échelle développée pour la psychiatrie française par Briet et al. [24] ; une mise à jour de cette échelle en français est en cours de finalisation ainsi que son intégration à certains logiciels de prescription).

Il convient finalement de rappeler que la fièvre est un symptôme parmi d'autres dans le cadre de la COVID-19, pouvant être minime, voire absente et que la possibilité de variations thermiques psychogéniques ne doit être ni écartée, ni sur-interprétée [25,26] – dans ce domaine l'efficacité des traitements psychotropes étant la source de sa résolution –.

L'hyperthermie sous clozapine et lithium sera traitée ultérieurement dans un chapitre dédié sur ces traitements.

#### Toux, dyspnée

La toux (59 à 82 %) et la dyspnée (31 à 55 %), et dans une moindre mesure les maux de gorge (5 à 17 %) et les douleurs thoraciques (2 %), s'intègrent dans un tableau, qui, à défaut d'une évolution plus défavorable objectivée (SDRA notamment), correspond à celui de symptomatologies légères à modérées de l'infection au SARS-CoV-2 [7].

La mise en relation la plus intuitive entre ces symptômes et les psychotropes conduit à s'intéresser aux effets anticholinergiques décrits précédemment. Certains traitements atropiniques, en raison de leurs effets bronchodilatateurs, peuvent être des thérapeutiques de choix chez les patients asthmatiques et s'avèrent également pertinents pour lutter contre la toux lors d'infection des voies respiratoires [27]. Ces traitements (à l'image de l'ipratropium) se conçoivent alors comme des traitements d'adjonction aux bêta2 mimétiques d'action rapide (salbutamol) en association, en fonction des besoins, à l'oxygénothérapie et la corticothérapie. Il n'en demeure pas moins que les effets anticholinergiques peuvent

**Tableau 1**

Médicaments atropiniques avec leurs dénominations communes internationales et leurs noms commerciaux (ANSM – Thésaurus des interactions médicamenteuses – version : septembre 2019).

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Alimémazine	THERALENE®
Amitriptyline	LAROXYL®, ELAVIL®
Amoxapine	DEFANYL®
Atropine	Atropine <sup>G, opht</sup>
Azélastine	ALLERGODIL® opht, pulv, dans DYMISTA® pulv
Bipéridène	AKINETON LP®
Bromphéniramine	DIMEGAN®
Chlorphénamine	Dans ACTIFED ÉTATS GRIPPAUX®, ACTIFEDSIGN®, BRONCALENE®, FERVEXRHUME®, FLUSTIMEX®, HEXAPNEUMINE®, HUMEXLIB®, HUMEX RHUME®
Chlorpromazine	LARGACTIL®
Clidinium	dans LIBRAX®
Clomipramine	ANAFRANIL®, Clomipramine <sup>G</sup>
Clozapine	LEPONEX®, Clozapine <sup>G</sup>
Cyamémazine	TERCIAN®, Cyamémazine <sup>G</sup>
Cyclopentolate	SKIACOL® opht
Cyproheptadine	PERIACITINE®
Dexchlorphéniramine	POLARAMINE®
Dimenhydrinate	NAUSICALM®, dans MERCALM®
Diphenhydramine	NAUTAMINE®, dans ACTIFED RHUME JOUR & NUIT®
Disopyramide	ISORYTHM LP®, RYTHMODAN®
Dosulépine	PROTHIADEN®
Doxépine	QUITAXON®
Doxylamine	DONORMYL®, LIDENE®, Doxylamine <sup>G</sup> dans DOLIRHUMEPRO®
Fésotérodine	TOVIAZ LP®
Flavoxate	URISPAS®
Flunarizine	SIBELIUM®
Flupentixol	FLUANXOL®, FLUANXOL LP®
Glycopyrronium	SEEBRI BREEZHALER® inh dans TRIMBOW® inh, ULTIBRO BREEZHALER® inh
Hydroxyzine	ATARAX®, Hydroxyzine <sup>G</sup>
Imipramine	TOFRANIL®
Ipratropium	ATROVENT® inh, Ipratropium <sup>G</sup> inh dans BRONCHODUAL® inh
Lévomépromazine	NOZINAN®
Loxapine	LOXAPAC®
Maprotiline	LUDIOMIL®
Méclozine	AGYRAX®
Méquitazine	PRIMALAN®
Métopimazine	VOGALENE®, VOGALIB®
Néfopam	ACUPAN®, Néfopam <sup>G</sup>
Oxoméazine	HUMEX®, TOPLEXIL®, TUSSONYL®, Oxoméazine <sup>G</sup>
Oxybutynine	DITROPAN®, DRIPTANE®, Oxybutynine <sup>G</sup>
Phéniramine	Dans FERVEX®, HUMEXLIB ETAT GRIPPAL®, Phéniramine <sup>G</sup>
Piméthixène	CALMIXENE®
Pipotiazine	PIPORTIL®, PIPORTIL L4®
Pizotifène	SANMIGRAN®
Prométhazine	PHENERGAN®, dans FLUISEDAL®, RHINATHIOL PROMETHAZINE®, TUSSISEDAL®
Propériciazine	NEULEPTIL®
Quétiapine	XEROQUEL LP®, Quétiapine <sup>G</sup>
Quinidine	Dans QUINIMAX®
Scopolamine	SCOPODERM®
Solifénacine	VESICARE®, Solifénacine <sup>G</sup>
Toltérodine	DETRUSITOL®
Trihexyphénidyle	ARTANE®, PARKINANE LP®, TRIHEXY RICHARD®
Trimipramine	SURMONTIL®
Triprolidine	Dans ACTIFED RHUME®
Tropatépine	LEPTICUR®
Tropicamide	MYDRIATICUM® opht
Tropium	CERIS®, TROSPHARM®
Uméclidinium	INCRUSE ELLIPTA® inh dans ANORO ELLIPTA® inh, ELEBRATO ELLIPTA® inh, LAVENTAIR ELLIPTA® inh, TRELEGY ELLIPTA® inh
Zuclopenthixol	CLOPIXOL®, CLOPIXOL ASP®, CLOPIXOL AP®

Médicaments injectables : atropine, scopolamine.

<sup>G</sup> : spécialités génériques ; <sup>opht</sup> : médicament ophtalmologique ; <sup>inh</sup> : médicament inhalé ; <sup>pulv</sup> : pulvérisation nasale ; <sup>inj</sup> : injectable.

être à l'origine d'effets nettement contre-productifs en contribuant de la sécheresse globale des muqueuses (oropharyngée notamment) et en pouvant induire : une toux d'irritation locale (avec certains cas de bronchoconstrictions paradoxales [ANSM]), mais également une contribution dans les phénomènes de dysphagie pouvant s'avérer hautement à risque chez des patients déjà dyspnéiques [ANSM]. Les dysphagies iatrogènes sont rapportées sous antipsychotiques et si un lien est régulièrement établi avec des

situations de dyskinésies oropharyngées, l'apparition de tels phénomènes par les seuls effets anticholinergiques peut également se concevoir en raison de la sécheresse des muqueuses et de la perturbation du transport du bol alimentaire ; ces effets étant particulièrement à risque chez les patients âgés [28].

Ces données incitent essentiellement à évaluer la charge anticholinergique des patients âgés et à réévaluer dans le cadre du rapport bénéfice/risque global, si certaines médications

psychotropes à fort potentiel anticholinergique méritent d'être diminuées, *switchées* et/ou arrêtées [21,24].

En ce qui concerne les phénomènes de dyspnée, la réévaluation des psychotropes doit être menée de manière prudente et pragmatique. Les benzodiazépines sont déjà contre-indiquées dans les situations d'insuffisance respiratoire sévère et de syndrome d'apnée du sommeil [ANSM]. Globalement, il convient de réévaluer les traitements par benzodiazépines au regard d'une évolution dyspnéique dans toutes les situations d'associations à d'autres dépresseurs du système nerveux central [ANSM ; liste élargie] : tous les morphiniques (analgésiques, antitussifs, traitements de substitution et produits de toxicomanie), antipsychotiques de première et deuxième génération, barbituriques, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (agomélatine, amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, maprotiline, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H<sub>1</sub> sédatifs, antihypertenseurs centraux (clonidine, méthylodopa, moxonidine, rilménidine), baclofène, thalidomide.

Les patients infectés par le SARS-CoV-2, traités par benzodiazépines, et présentant une dyspnée légère à modérée, doivent être surveillés de manière conjointe sur l'aggravation de la dépression respiratoire et de la sédation, et ce particulièrement dans les situations d'associations médicamenteuses à risque pour ces mêmes situations. L'obésité est également un facteur de risque d'apnée du sommeil, de dépression respiratoire, de ralentissement de l'élimination des benzodiazépines et d'évolution défavorable de l'infection au SARS-CoV-2 [7 (évocation des populations à risque intégrant l'obésité avec IMC > 40), 9]. Il convient néanmoins d'intégrer à la réflexion :

- le fait que les benzodiazépines sont associées à une dépression respiratoire essentiellement dans les situations rares, de surdosage, d'associations hautement délétères ou d'insuffisance respiratoire sévère ;
- le caractère anxiogène de la dyspnée, la nécessité du soulagement de cette anxiété, et le danger de générer un syndrome de sevrage par un arrêt ou des *switchs* mal programmés [9].

Les antipsychotiques sont tous potentiellement à risque de dyspnée (ANSM ou rapports de cas dans la littérature), tandis que les antidépresseurs n'apparaissent pas comme étant à risque (en dehors de situation spécifique : obstruction nasale sous amitriptyline – sans effet de classe – ou plus généralement les cas d'intoxication par les tricycliques) [ANSM]. Par ailleurs, au-delà des benzodiazépines et des antipsychotiques, d'autres traitements sont identifiés comme étant potentiellement à risque d'une contribution dyspnéique et peuvent être également prescrits ou modifiés par les psychiatres. Il s'agit notamment du pramipexole (pour un usage de potentialisation dans les dépressions résistantes – hors AMM – sans effet de classe), de la prazosine (prescrite dans le syndrome de stress post-traumatique – hors AMM –), des bêtabloquants (prescriptions – essentiellement de propranolol – dans les tremblements induits notamment par le lithium et le valproate, pour l'akathisie et certains troubles anxieux – hors AMM –) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; leurs effets pharmacologiques pouvant contribuer par des leviers différents à la bronchoconstriction [29].

Enfin, le méthylphénidate (utilisé dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) – hors AMM chez l'adulte –) est un traitement identifié comme pouvant favoriser des infections comme les rhinopharyngites, et induire fréquemment des symptômes de type toux, douleurs pharyngolaryngées et moins fréquemment des dyspnées [ANSM]. La préexistence de tels symptômes peut inciter à réévaluer la posologie en psychostimulants, voire le rapport bénéfice/risque de son maintien. Ces données ne sont pas extrapolables à l'atomoxétine

disponible uniquement dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) [ANSM].

#### *Fatigue/neurosédation, confusion et myalgies*

Dans des sources différentes, la fatigue et la confusion ont été évaluées comme présentant respectivement à 23 % et 9 % chez les patients en lien avec l'infection par le SARS-CoV-2 [6,7]. Les myalgies seraient observées chez 11 à 44 % des patients touchés par la COVID-19 [7]. Ces symptomatologies sont certes à envisager de manières différentes, mais relèvent potentiellement de déterminants méritant d'être traités de manière conjointe quant à la contribution éventuellement délétère des psychotropes.

Ces symptômes, fréquemment bénins, témoignent d'un affaiblissement de l'état général. La limitation de leur impact nécessite une réévaluation prudente des psychotropes identifiés comme sédatifs, en s'appuyant sur la liste des « médicaments sédatifs » fournie par l'ANSM dans son Thésaurus (voir **Tableau 2** pour des informations détaillées sur ces traitements avec les noms commerciaux) [ANSM ; il convient de noter que les listes « médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique » et « médicaments abaissant la pression artérielle » peuvent s'avérer également pertinentes à consulter pour l'adaptation des médications en situation d'affaiblissement général] [21]. Dans cette liste, ne figurent pas les thymorégulateurs qu'il convient de concevoir comme sédatifs : carbamazépine, lithium, valproate et dans une moindre mesure la lamotrigine (surtout moins confusogène que les précédents). Il est démontré que les médicaments ou substances sédatives peuvent additionner leurs effets dépressogènes au niveau central et contribuer à une sédation accrue, une diminution de la vigilance et in fine une confusion [21] ; ces médicaments impliquent notamment : les dérivés morphiniques, les neuroleptiques de première et deuxième génération, les thymorégulateurs (carbamazépine, lithium, valproate), les barbituriques, les benzodiazépines, les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs (voir précédemment) et les antihistaminiques H<sub>1</sub> sédatifs.

Le risque de confusion, qui peut être induit par les traitements sédatifs, est également bien identifié avec les traitements anticholinergiques, surtout chez les personnes âgées et incite, comme nous l'avons exposé précédemment, à identifier ces traitements, évaluer la charge anticholinergique supportée par les patients, et éventuellement réévaluer les posologies et la nature des traitements proposés [21,24].

La réévaluation des traitements sédatifs et anticholinergiques chez les patients touchés par le SARS-CoV-2, et présentant une fatigue et/ou une confusion, est particulièrement indiquée chez les sujets âgés en raison de leur grande sensibilité à ces effets qui les exposent à leurs conséquences délétères (notamment les chutes) et ce, encore davantage dans une situation d'offre de soins limitée.

Les myalgies peuvent être induites par les psychotropes dans certains contextes : sevrage en benzodiazépines ou en antidépresseurs [9,13,14], événements décrits à diverses fréquences sous antidépresseurs [ANSM] ou encore au décours d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'un syndrome sérotoninergique [22,23]. Ces éléments peuvent faire l'objet d'une difficulté de diagnostic différentiel en cas d'infection au SARS-CoV-2, mais ne sont pas de nature à remettre en question la pertinence de la prescription des psychotropes. Il convient tout au plus de veiller dans le cadre d'arrêt ou de *switch* sur les benzodiazépines ou les antidépresseurs à ne pas aggraver des myalgies préexistantes.

#### *Symptômes digestifs*

Les symptômes de type diarrhée (3 à 10 %), nausées et vomissements (1 à 13 %) ont été rapportés chez les patients infectés par la COVID-19 [7].

Les symptomatologies digestives sont particulièrement fréquentes sous traitements médicamenteux en général, et sous

**Tableau 2**

Médicaments sédatifs avec leurs dénominations communes internationales et leurs noms commerciaux (ANSM – Thésaurus des interactions médicamenteuses – version : septembre 2019).

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Agomélatine	VALDOXAN <sup>®</sup> , Agomélatine <sup>G</sup>
Alimemazine	THERALENE <sup>®</sup>
Alizapride	PLITICAN <sup>®</sup>
Alprazolam	XANAX <sup>®</sup> , Alprazolam <sup>G</sup>
Amisulpride	SOLIAN <sup>®</sup> , Amisulpride <sup>G</sup>
Amitriptyline	LAROXYL <sup>®</sup> , ELAVIL <sup>®</sup>
Aripiprazole	ABILIFY <sup>®</sup> , ABILIFY MAINTENA <sup>®</sup> , Aripiprazole <sup>G</sup>
Azélastine	ALLERGODIL <sup>®</sup> ophr, pulv, dans DYMISTA <sup>®</sup> pulv
Baclofène	LIORESAL <sup>®</sup> , Baclofène <sup>G</sup>
Bromazépam	LEXOMIL <sup>®</sup> , Bromazépam <sup>G</sup>
Bromphéniramine	DIMEGAN <sup>®</sup>
Buprénorphine	OROBUPRE <sup>®</sup> , SUBUTEX <sup>®</sup> , TEMGESIC <sup>®</sup> , Buprénorphine <sup>G</sup> dans SUBOXONE <sup>®</sup> , Buprénorphine/naloxone <sup>G</sup> dans LIBRAX <sup>®</sup>
Chlordiazépoxyde	
Chlorphénamine	dans ACTIFED ETATS GRIPPAUX <sup>®</sup> , ACTIFEDSIGN <sup>®</sup> , BRONCALENE <sup>®</sup> , FERVEXRHUME <sup>®</sup> , FLUSTIMEX <sup>®</sup> , HEXAPNEUMINE <sup>®</sup> , HUMEXLIB <sup>®</sup> , HUMEX RHUME <sup>®</sup>
Chlorpromazine	LARGACTIL <sup>®</sup>
Clobazam	LIKOZAM <sup>®</sup> , URBANYL <sup>®</sup>
Clonazépam	RIVOTRIL <sup>®</sup>
Clonidine	CATAPRESSAN <sup>®</sup>
Clorazépate	TRANXENE <sup>®</sup>
Clotiazépam	VERATRAN <sup>®</sup>
Clozapine	LEPONEX <sup>®</sup> , Clozapine <sup>G</sup>
Codéine	DICODIN LP <sup>®</sup> , NEO-CODION <sup>®</sup> , PADERYL <sup>®</sup> dans ALGISEDAL <sup>®</sup> , ANTARENE CODEINE <sup>®</sup> , CLARADOL CODEINE <sup>®</sup> , CODOLIPRANE <sup>®</sup> , DAFALGAN CODEINE <sup>®</sup> , EUPHON <sup>®</sup> , KLIPAL CODEINE <sup>®</sup> , LINDILANE <sup>®</sup> , NOVACETOL <sup>®</sup> , POLERY <sup>®</sup> , PRONTALGINE <sup>®</sup> , PULMOSENUM <sup>®</sup> , TUSSIPAX <sup>®</sup> , Codéine/paracétamol <sup>G</sup>
Cyamémazine	TERCIAN <sup>®</sup> , Cyamémazine <sup>G</sup>
Cyproheptadine	PERIACTINE <sup>®</sup>
Dapoxétine	PRILIGY <sup>®</sup>
Dexchlorphéniramine	POLARAMINE <sup>®</sup>
Dextrométhorphan	DEXTROCIDINE <sup>®</sup> , NODEX <sup>®</sup> , PULMODEXANE <sup>®</sup> , TUSSIDANE <sup>®</sup> , Dextrométhorphan <sup>G</sup>
Diazépam	VALIUM <sup>®</sup> , Diazépam <sup>G</sup>
Dimenhydrinate	NAUSICALM <sup>®</sup> dans MERCALM <sup>®</sup>
Diphénhydramine	NAUTAMINE <sup>®</sup> dans ACTIFED RHUME JOUR & NUIT <sup>®</sup>
Doxépine	QUITAXON <sup>®</sup>
Doxylamine	DONORMYL <sup>®</sup> , LIDENE <sup>®</sup> , Doxylamine <sup>G</sup> dans DOLIRHUMEPRO <sup>®</sup>
Estazolam	NUCTALON <sup>®</sup>
Etifoxine	STRESAM <sup>®</sup>
Fentanyl	ABSTRAL <sup>®</sup> , ACTIQ <sup>®</sup> , BREAKYL <sup>®</sup> , DUROGESIC <sup>®</sup> , EFFENTORA <sup>®</sup> , INSTANYL <sup>®</sup> , MATRIFEN <sup>®</sup> , PECFENT <sup>®</sup> , RECVIT <sup>®</sup> , ZALVISO <sup>®</sup> , Fentanyl <sup>G</sup>
Flunarizine	SIBELIUM <sup>®</sup>
Flupentixol	FLUANXOL <sup>®</sup> , FLUANXOL LP <sup>®</sup>
Gabapentine	NEURONTIN <sup>®</sup> , Gabapentine <sup>G</sup>
Halopéridol	HALDOL <sup>®</sup> , HALDOL DECANOAS <sup>®</sup>
Hydromorphone	SOPHIDONE LP <sup>®</sup>
Hydroxyzine	ATARAX <sup>®</sup> , Hydroxyzine <sup>G</sup>
Kétotifène	ZADITEN <sup>®</sup> , MONOKETO <sup>®</sup> ophr, ZALERG <sup>®</sup> ophr, ZALERGONIUM <sup>®</sup> ophr, Kétotifène <sup>G</sup>
Lévomépromazine	NOZINAN <sup>®</sup>
Loflazépate	VICTAN <sup>®</sup>
Loprazolam	HAVLANE <sup>®</sup>
Lorazépam	TEMESTA <sup>®</sup> , Lorazépam <sup>G</sup>
Lormétazépam	NOCTAMIDE <sup>®</sup> , Lormétazépam <sup>G</sup>
Loxapine	LOXAPAC <sup>®</sup>
Maprotiline	LUDIOMIL <sup>®</sup>
Méclozine	AGYRAX <sup>®</sup>
Méquitazine	PRIMALAN <sup>®</sup>
Méthadone	METHADONE AP-HP <sup>®</sup>
Méthylidopa (racémique)	ALDOMET <sup>®</sup>
Métoclopramide	ANASIN LP <sup>®</sup> , PRIMPERAN <sup>®</sup> , PROKINYL LP <sup>®</sup> , Métoclopramide <sup>G</sup> dans MIGPRIV <sup>®</sup>
Métopimazine	VOGALENE <sup>®</sup>
Miansérine	Miansérine <sup>G</sup>
Midazolam	BUCCOLAM <sup>®</sup> , OZALIN <sup>®</sup> , Midazolam <sup>G</sup>
Mirtazapine	NORSET <sup>®</sup> , Mirtazapine <sup>G</sup>
Morphine	ACTISKENAN <sup>®</sup> , MOSCONTIN <sup>®</sup> , ORAMORPH <sup>®</sup> , SEVREDOL <sup>®</sup> , SKENAN <sup>®</sup> , Morphine <sup>G</sup>
Moxonidine	PHYSIOTENS <sup>®</sup> , Moxonidine <sup>G</sup>
Nalbuphine	Nalbuphine <sup>G</sup>
Naloxone	NALSCUE <sup>®</sup> , NARCAN <sup>®</sup> inj, PRENOXAD <sup>®</sup> inj, Naloxone <sup>G</sup> inj dans OXSYNIA LP <sup>®</sup> , SUBOXONE <sup>®</sup> , Buprenorphine/Naloxone <sup>G</sup>
Néfopam	ACUPAN <sup>®</sup> , Néfopam <sup>G</sup>
Nitrazépam	MOGADON <sup>®</sup>
Nordazépam	NORDAZ <sup>®</sup>
Noscapine	dans TUSSISEDAL <sup>®</sup>
Olanzapine	ZALASTA <sup>®</sup> , ZYPREXA <sup>®</sup> , ZYPREXA VELOTAB <sup>®</sup> , ZYPADHERA <sup>®</sup> , Olanzapine <sup>G</sup>
Oxazépam	SERESTA <sup>®</sup>

Tableau 2 (Continued)

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Oxétorone	NOCERTONE®
Oxoméazine	HUMEX®, TOPLEXIL®, TUSSONYL®, Oxoméazine <sup>G</sup>
Oxycodone	OXYCONTIN®, OXYNORM®, OXYNORMORO®, Oxycodone <sup>G</sup> dans OXSYNIA LP®
Palipéridone	TREVICTA®, XEPLION®
Penfluridol	SEMAP®
Pérampanel	FYCOMPA®
Phénobarbital	GARDENAL®, Phénobarbital <sup>G</sup> dans ALEPSAL®
Pholcodine	BIOCALYPTOL®, DIMETANE® dans BRONCALENE®, HEXAPNEUMINE®, POLERY®
Piméthixène	CALMIXENE®
Pimozide	ORAP®
Pipampérone	DIPPERON®
Pipotiazine	PIPORTIL®, PIPORTIL L4®
Pizotifène	SANMIGRAN®
Prazépam	LYSANXIA®, Prazépam <sup>G</sup>
Prégabaline	LYRICA®, Prégabaline <sup>G</sup>
Primidone	MYSOLINE®
Prométhazine	PHENERGAN® dans FLUISEDAL®, RHINATHIOL PROMETHAZINE®, TUSSISEDAL®
Propériciazine	NEULEPTIL®
Quétiapine	XEROQUEL LP®, Quétiapine <sup>G</sup>
Rilménidine	HYPERIUM®, Rilménidine <sup>G</sup>
Rispéridone	RISPERDAL®, RISPERDALCONSTA®, Rispéridone <sup>G</sup>
Ropinirole	ADARTREL®, REQUIP®, Ropinirole <sup>G</sup>
Rupatadine	Rupatadine <sup>G</sup>
Sulpiride	DOGMATIL®, Sulpiride <sup>G</sup>
Tapentadol	PALEXIA®, PALEXIA LP®
Tétrabénazine	TETMODIS®, XENAZINE®
Thalidomide	Thalidomide <sup>G</sup>
Tiapride	TIAPRIDAL®, Tiapride <sup>G</sup>
Tramadol	BIODALGIC®, CONTRAMAL®, CONTRAMAL LP®, MONOALGIC LP®, MONOCRIXO LP®, OROZAMUDOL®, TAKADOL®, TOPALGIC®, TOPALGIC LP®, ZAMUDOL LP®, ZUMALGIC®, Tramadol <sup>G</sup> dans IXPRIM®, SKUDEXUM®, ZALDIAR®, Tramadol/paracétamol <sup>G</sup>
Trimipramine	SURMONTIL®
Tripolidine	ACTIFED RHUME®
Zolpidem	STILNOX®, Zolpidem <sup>G</sup>
Zopiclone	IMOVANE®, Zopiclone <sup>G</sup>
Zuclopenthixol	CLOPIXOL®, CLOPIXOL ASP®, CLOPIXOL AP®

Médicaments injectables : alfentanil, dropéridol, péthidine, rémifentanil, oxybate de sodium, ziconotide.

Autres substances : alcool.

<sup>G</sup> : spécialités génériques ; <sup>oph</sup> : médicament ophtalmologique ; <sup>inh</sup> : médicament inhalé ; <sup>pulv</sup> : pulvérisation nasale ; <sup>inj</sup> : injectable.

psychotropes en particulier [30]. Mais les antidépresseurs, et particulièrement les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS ; mais valide avec toutes les molécules à potentiel IRS, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine – dont la vortioxétine), sont bien identifiés pour induire des symptômes précoces comprenant une gêne gastro-intestinale, des nausées, une dyspepsie et des diarrhées, régressant en général en deux à trois semaines [30,31]. Cependant, ces symptômes sont aussi caractéristiques des syndromes de sevrages ou d'arrêts observés avec les benzodiazépines, les antidépresseurs (toutes classes confondues) et les antipsychotiques (de première et deuxième génération) [9–14]. Ces éléments doivent encore une fois inciter à la prudence quant à des modifications trop hâtives de médications psychotropes face à l'émergence de symptômes évocateurs d'une infection par le SARS-CoV-2. Il convient également de rappeler en ce qui concerne les thymorégulateurs, à des fins de diagnostic différentiel, que les nausées sous lithium peuvent être un des symptômes observés dans un tableau de surdosage (associant plus ou moins : tremblements, soif et troubles de l'équilibre) et que les signes de type nausées, vomissements et/ou anorexie sous valproate et dérivés, évoquent un diagnostic de pancréatite (devant conduire en cas d'élévations des enzymes pancréatiques à interrompre le traitement) [ANSM]. La carbamazépine produit aussi régulièrement, en raison d'une dose initiale trop élevée ou chez les personnes âgées, des symptômes digestifs, dont nausées, vomissements et diarrhées, associés à des effets centraux [ANSM].

Le méthylphénidate est également connu pour induire des troubles digestifs incluant les nausées, vomissements et diarrhées ;

ces symptômes généralement initiaux pouvant être soulagés par la prise de nourriture [ANSM].

#### Rhinorrhée

Ce symptôme n'est décrit que dans 4 % des situations de COVID-19 [7]. Nous évoquerons le risque de son traitement symptomatique pour les patients sous inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) non sélectifs et sous méthylphénidate dans le chapitre suivant. Comme nous l'évoquions précédemment pour la toux et les dyspnées, le méthylphénidate pouvant augmenter la fréquence des rhinopharyngites [ANSM], il est envisageable de réévaluer sa posologie, voire son maintien le temps d'une infection par la COVID-19.

#### Psychotropes et symptômes secondaires, d'évolution péjorative, liés à la COVID-19

En préambule, les éléments ci-après sont présentés à titre informatif pour le cadre d'une évolution défavorable de l'infection au SARS-CoV-2 restant compatible avec une prise en charge en santé mentale. Il est à noter que les recommandations établies par d'autres sociétés savantes décrivent de manière exhaustive les prises en charges sévères et critiques (voir notamment pour la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) ; <https://sfar.org/covid-19> et pour la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) ; <http://www.sfap.org/actualite/outils-et-ressources-soins-palliatifs-et-covid-19>).

Les transitions vers ces formes doivent amener à concevoir la réévaluation des traitements psychotropes :

- dans une collégialité initiale entre psychiatres, somaticiens et pharmaciens au sein des établissements de santé mentale ;
- dans une collégialité élargie entre les praticiens précités et les milieux urgentistes et de réanimation, lorsqu'un transfert devient nécessaire.

#### *Pneumonie*

Des informations méta-analytiques récentes ont permis de préciser que les deux générations d'antipsychotiques sont associées à un risque accru de pneumonie (les données les plus robustes concernent les traitements – disponibles en France – suivants : halopéridol, olanzapine, clozapine, rispéridone et quétiapine) [32]. Les auteurs incitent ainsi à la vigilance chez les patients commençant des antipsychotiques et particulièrement chez ceux présentant des facteurs de risque de pneumonie, avec notamment : âge avancé, tabagisme, dysphagie, maladie respiratoire chronique ou cérébrovasculaire [32]. L'origine de cet impact délétère des antipsychotiques demeure très mal connue et si les théorisations autour de l'implication des systèmes cholinergique, histaminergique, sérotoninergique et dopaminergique sont formulées dans la littérature, il existe un biais d'interprétation mettant en exergue les études sur ce qui est « déjà connu » au détriment des pistes alternatives [33] ; cette revue suggère également l'implication de deux nouvelles cibles réceptologiques pouvant être associées à la pneumonie : le récepteur du thromboxane A2 et celui du facteur d'activation plaquettaire. Des données très récentes confirment ces éléments, en objectivant que chez les patients de 65 ans ou plus, hospitalisés pour pneumonie, une association est retrouvée entre l'utilisation d'antipsychotiques de seconde génération et une mortalité accrue, particulièrement chez ceux souffrant antérieurement de troubles psychiques ou cardiaques [34].

Ces éléments doivent inciter à limiter le recours aux antipsychotiques, en situation de pandémie virale, chez les patients répondant à des facteurs de risques évidents (typiquement les sujets âgés) et relevant d'un usage temporaire de ces traitements au regard de leurs troubles (typiquement les situations de démence avec un recours à la rispéridone limité à 6 semaines).

Dans un travail de synthèse très récent publié par Rajamaki et al. [16], les auteurs rappellent que si l'utilisation des antipsychotiques et des benzodiazépines (et de leurs z-dérivés : zolpidem, zopiclone) est bien associée à un risque accru de pneumonies chez les personnes âgées, les données s'avèrent en l'état insuffisamment nombreuses en ce qui concerne le lien avec les antidépresseurs et les antiépileptiques. Ces données n'intègrent pas d'analyse sur le lithium, mais une étude de 2013 avait fourni des informations rassurantes sur ce versant, démontrant même un effet protecteur apparent, dose-dépendant, de ce traitement sur les pneumonies [35], ces données étant observées chez des patients bipolaires d'un âge médian d'environ 44 ans. Cette même étude démontre par ailleurs que les associations thymorégulatrices les plus à risque pour les pneumonies étaient celles combinant olanzapine + carbamazépine suivi par clozapine + acide valproïque [35].

Au-delà des hypothèses pharmacologiques formulées précédemment, il semble pertinent de rappeler, encore une fois, que les effets anticholinergiques associés aux psychotropes, principalement aux antipsychotiques et leurs correcteurs, sont des facteurs de risque des pneumonies d'aspiration, en contribuant d'un continuum d'effets et de conséquences intégrant la sécheresse de la bouche, les troubles de la déglutition, la diminution du réflexe de la toux et l'altération du transport des bolus oropharyngés [28]. Ces effets s'avèrent particulièrement à risque chez les patients âgés [36,37], population la plus touchée par les complications mortelles

de la COVID-19. L'importance des effets anticholinergiques dans la genèse des pneumonies sous antipsychotiques pourrait également se voir confirmée par des données très récentes montrant que ces infections seraient à la fois plus fréquentes et avec davantage de conséquences fatales sous clozapine qu'avec les autres antipsychotiques de deuxième génération [38] ; la clozapine étant l'antipsychotique le plus anticholinergique au sein de cette catégorie.

#### *Détresse respiratoire*

Le SDRA-COVID-19 relève de la prise en charge en urgence et en anesthésie-réanimation. L'anticipation de cette évolution par une adaptation des psychotropes ne repose pas à l'heure actuelle sur des arguments fondés sur les preuves, en dehors d'une anticipation sur dépassements de doses maximales, ou des associations à risque préexistantes (benzodiazépines et morphiniques notamment).

Les éléments de soulagement apportés de manière préventive sur la dyspnée ont été décrits précédemment. L'identification des facteurs de risque repose essentiellement sur les associations entre les benzodiazépines et d'autres déprimeurs du système nerveux central. Parmi celles-ci, les associations conduisant à des tableaux mixtes de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner le coma et le décès sont rapportées pour les combinaisons benzodiazépines-barbituriques et benzodiazépines-morphiniques, tandis que les combinaisons benzodiazépines-clozapine peuvent conduire à des risques accrus de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque [21].

#### *Défaillances cardiaque et rénale*

Comme pour la détresse respiratoire ces éléments évolutifs critiques ne sont pas de nature à être anticipés par des modifications thérapeutiques non validées en l'état actuel des connaissances. En revanche, la situation des populations âgées en psychiatrie, hautement à risque pour la COVID-19, doit inciter à réévaluer le niveau de tolérance cardiaque des traitements éventuellement à risque (ECG ; devant de manière générale être réalisé au moins une fois par an – recommandations FFP – CNPP, 2015 [39]), évaluer la fonction rénale et réaliser les éventuelles adaptations posologiques adéquates ; anticipation potentiellement précieuse en cas d'évolution défavorable (voir pour cela les monographies ANSM et le site de référence : <http://sitegpr.com/fr>).

#### *Cas particuliers du lithium et de la clozapine*

Le lithium et la clozapine suscitent des questions quant à leurs gestions spécifiques face à la pandémie liée au SARS-CoV-2 en raison de leurs toxicités potentielles respectives, bien connues en psychiatrie.

#### *Lithium*

Le lithium est un médicament à marge thérapeutique étroite, justifiant de contrôles plasmatiques réguliers, devant être réalisés, au-delà de la période initiale d'ajustement, au minimum tous les deux mois [ANSM]. Le confinement actuel et les tensions associés à l'activité des laboratoires d'analyses ne remettent pas en question, pour l'heure, la pertinence et la faisabilité de ces contrôles. Tout facteur venant modifier l'équilibre sel/eau, l'initiation de nouveaux médicaments altérant l'excrétion du lithium, ou encore la déshydratation et les infections avec fièvre, sont autant de causes connues d'intoxication au lithium [40]. Ces éléments sont donc à prendre en considération lors d'une infection au SARS-CoV-2. Néanmoins, certaines données rapportent jusqu'à 60 % de patients touchés par la COVID-19 comme étant apyrétiques [7]. Par ailleurs, les lithémies étant un examen de routine, rapide, toute adaptation posologique peut se concevoir aisément à la lumière d'un dosage en cas de fièvre. Ce symptôme, du reste, n'est pas à ce jour un

élément retenu au vu des données de la littérature et des monographies officielles comme nécessitant une adaptation posologique urgente et/ou sans contrôle de la lithémie [ANSM]. Si la notion de syndrome de sevrage n'apparaît pas pertinente pour décrire les suites d'un arrêt ou d'une diminution du lithium, l'existence d'une période de risque élevée de morbidité dans les mois suivants de telles adaptations est décrite, avec des risques accrus de manie et de dépression, et le risque de comportements suicidaires peut se voir augmenté [41]. En revanche, la sensibilisation aux signes évocateurs d'une intoxication au lithium face à une hyperthermie est pertinente, en rappelant qu'ils intègrent : les nausées, les tremblements, la soif et les troubles de l'équilibre. L'apparition de ces signes impose de contrôler la lithémie et d'adapter le traitement. En situation de pandémie et en raison d'éventuelles difficultés d'accès aux soins/contrôles, l'émergence de ces symptômes peut également se concevoir comme des marqueurs d'alertes suffisamment forts pour envisager, par une concertation patient-psychiatre, une adaptation posologique anticipant les résultats biologiques. Il apparaît également pertinent d'anticiper la limitation du recours aux traitements associés au lithium et susceptibles d'augmenter la lithémie. Parmi ces traitements bien identifiés :

- sont déconseillés : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II<sup>3</sup>, les AINS<sup>3</sup> (tous par extrapolation, incluant les inhibiteurs de la Cox-2<sup>3</sup>, sauf les salicylés<sup>3</sup> – voie générale –), les diurétiques de l'anse<sup>3</sup> et diurétiques thiazidiques et apparentés<sup>3</sup>, les médicaments modifiant l'équilibre hydro-électrolytique<sup>3</sup> (corticostéroïdes<sup>3</sup> notamment) et les inhibiteurs de l'enzyme de convention<sup>3</sup> (IEC) ;
- nécessitent des précautions d'emploi : le topiramate (pour des doses de topiramate > 200 mg/j), la méthildopa, les diurétiques épargneurs de potassium<sup>3</sup> (seuls ou associés) et le métronidazole.
- sont des associations à prendre en compte : les augmentations de lithémie possibles en cas d'arrêt brutal de la consommation de café ou de médicaments contenant de la caféine.

Notons qu'en 2011, des auteurs australiens avaient proposé l'utilisation de plages cibles de concentration sérique de lithémie plus étroites que celles normalement utilisées (entre 0,5 et 0,8 mmol/L). Ces nouvelles cibles variaient en fonction de l'indication clinique, l'âge et l'état physique concomitant, et pourraient s'avérer plus appropriées pour optimiser le rapport bénéfice/risque du lithium. Ainsi, la plage inférieure, définie comme 0,5–0,6 mmol/L, était recommandée pour les patients de 50 ans et plus, les personnes atteintes de diabète insipide, d'insuffisance rénale ou de dysfonction thyroïdienne, et lors de l'administration concomitante des traitements déconseillés en raison d'un risque d'augmentation de la lithémie (voir précédemment), ainsi que dans la prophylaxie de la dépression bipolaire et la gestion de la dépression unipolaire aiguë. Tandis que la plage supérieure, définie comme 0,7–0,8 mmol/L, se voyait recommandée dans la gestion de la manie aiguë et de la prophylaxie de la manie [42]. Ces adaptations pourraient s'avérer *sûres* en période de pandémie au SARS-CoV-2, pouvant générer des doutes sur les conséquences de l'hyperthermie, voir des risques de confusion entre symptomatologie virale et intoxication au lithium.

Notons enfin que les antipsychotiques de première et deuxième génération et les ISRS ne sont pas connus pour augmenter la lithémie, mais peuvent contribuer respectivement lors d'associations au lithium, à l'apparition :

- de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium ;
- d'un syndrome sérotoninergique ; ces syndromes dangereux pouvant faire l'objet d'un recoupement symptomatologique partiel avec les symptômes du COVID-19 qu'il convient donc de bien discriminer (voir précédemment).

#### Clozapine

La clozapine est notamment reconnue comme l'antipsychotique de choix des formes résistantes de la schizophrénie. Ce statut en fait un traitement souvent difficile à arrêter pour des raisons d'effets indésirables, lorsque l'efficacité clinique est obtenue. Parmi les effets délétères de la clozapine, les neutropénies sévères sont souvent redoutées et font l'objet d'un suivi méticuleux des numérations formules sanguines (NFS), hebdomadaires, puis mensuelles. Ces événements demeurant particulièrement rares, la situation hors norme de la pandémie à COVID-19 peut inciter à diminuer la régularité de ces contrôles, afin de limiter les gestes contacts pour les patients et les soignants, ainsi que la sollicitation excessive des laboratoires d'analyse.

Des recommandations internationales ont été formulées très récemment et proposent [43] :

- en première recommandation que la fréquence des NFS puisse être réduite à une fois tous les 3 mois, avec une dispensation de traitement pouvant aller jusqu'à 90 jours (sous réserve que le traitement puisse être stocké en toute sécurité) pour les personnes remplissant tous les critères suivants :
  - recevant un traitement par la clozapine en continu depuis plus d'un an,
  - n'ayant jamais eu un taux de neutrophiles < 2000/μL (ou < 1500/μL en cas d'antécédents de neutropénie ethnique bénigne),
  - ne bénéficiant pas d'un accès sûr ou pratique aux tests biologiques/sanguins ;
- ce contexte, incite les auteurs à replacer la surveillance sur un regard clinique et non biologique, en formulant en seconde recommandation ; pour les patients sous clozapine présentant des symptômes d'infection (y compris ceux de l'infection à SARS-CoV-2), une évaluation médicale urgente intégrant la réalisation d'une NFS ;
- la troisième recommandation formulée concerne les situations où les patients sous clozapine deviennent symptomatiques (fièvre et symptômes pseudo-grippaux) ; l'émergence de signes et de symptômes de toxicité de la clozapine peut inciter les cliniciens à réduire la dose de clozapine de moitié. Il est ensuite recommandé de maintenir cette dose réduite jusqu'à 3 jours après la fin de la fièvre, puis de repasser progressivement à la dose antérieure.

Cette dernière adaptation peut idéalement se réaliser sur la base d'un dosage plasmatique, mais les délais d'obtention des résultats de ce type de dosages sont souvent longs dans de nombreux établissements, que la situation actuelle ne contribue bien sûr pas à améliorer.

Les situations qualifiées d'hyperclozapinémies en lien avec des syndromes infectieux sont bien connues dans la littérature [45,46, par ex.] et dans l'expérience des cliniciens réalisant un monitoring plasmatique de cet antipsychotique. La libération de cytokines pro-inflammatoires diminue de manière assez soutenue l'activité du CYP1A2 (cytochrome P450 1A2), impliqué majoritairement dans le métabolisme de la clozapine. Les situations d'infections jouent également parfois un rôle de facteur confondant, ou associé, certains patients fumeurs diminuant spontanément leur consommation de tabac, notamment lors des infections à composante

<sup>3</sup> Les listes exhaustives de ces traitements sont disponibles via les monographies et/ou le Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM [21].

respiratoire, venant diminuer l'impact de l'induction enzymatique sur ce même cytochrome, ce qui peut également contribuer de l'augmentation des concentrations plasmatiques en clozapine [43]. Un autre élément hypothétique alternatif étant l'augmentation de la consommation de caféine chez les patients face à l'asthénie ; cette substance agissant comme un inhibiteur du CYP1A2, elle peut également contribuer de l'augmentation des concentrations plasmatiques de clozapine. L'une des adaptations prioritaires en cas de fièvre peut être d'envisager de limiter les doses (et/ou le recours) à des substances inhibitrices du CYP1A2 : fluvoxamine, caféine et ciprofloxacine ; d'autres traitements peuvent contribuer à l'augmentation de la clozapinémie, mais les adaptations éventuelles apparaissent comme moins pertinentes/validées (citalopram) ou plus délicates à mener (warfarine, digoxine, contraceptifs hormonaux).

Il convient également de rappeler que :

- la fièvre observée lors d'un traitement sous clozapine est fréquemment bénigne – les patients pouvant présenter des élévations transitoires de la température à plus de 38 °C, particulièrement pendant les trois premières semaines de traitement –, il convient bien sûr toujours d'évaluer la possibilité d'une infection et/ou d'une agranulocytose, mais l'arrêt du traitement n'est pas théoriquement considéré comme automatique en cas de fièvre [ANSM, 19] ;
- les situations qualifiées d'hyperclozapinémies sont régulièrement sans expression/conséquence clinique. Les ajustements posologiques se doivent donc également d'être prudents au regard de la possibilité de réévaluation du traitement dans un contexte contraint et de l'importance potentiellement primordiale de ce traitement dans la stabilisation psychique des patients.

En synthèse, la proposition récente d'une baisse de 50 % de la dose de clozapine face à des signes évocateurs d'une hyperclozapinémie chez des patients avec une symptomatologie virale peut d'autant plus se concevoir que la clozapine a été récemment incriminée comme étant l'antipsychotique de deuxième génération le plus à risque d'induire des pneumonies (voir précédemment) et qu'elle serait par ailleurs le seul antipsychotique associé à une augmentation clairement dose-dépendante du risque de pneumonie récurrente [38]. Cependant, lors de ce type de diminution posologique potentiellement conséquente et brutale, il convient de prendre en considération la possibilité d'un syndrome de sevrage, dont les manifestations peuvent être multiples en raison de la pharmacologie de la clozapine : décompensation psychotique (psychose d'hypersensibilité), rebond cholinergique (pouvant aggraver la symptomatologie virale préexistante avec notamment : confusion, nausées, vomissements, diarrhées, maux de tête, hypersudation), rebond histaminergique avec anxiété et potentiellement des symptomatologies motrices à type de dystonie, dyskinésie ou encore de catatonie [46]. Les anticholinergiques et l'olanzapine ont déjà été proposés comme des traitements de choix en cas de syndrome de sevrage à la clozapine [46].

Pour le lithium et la clozapine, il convient de rappeler que la fièvre ne peut pas être présentée comme un signe d'appel comparable. D'une part, pour la clozapine, la fièvre, comme une angine, ou tout autre signe d'infection, peut être le révélateur d'une neutropénie et impose une NFS immédiate [ANSM]. D'autre part, pour le lithium la fièvre n'est pas une indication d'adaptation immédiate de la posologie en raison de son impact non systématique sur la lithémie, la possibilité de détecter d'autres signes associés à une situation de surdosage et la faisabilité théorique d'une lithémie rapide (particulièrement dans le cadre hospitalier).

Pour ces deux traitements également l'éventualité d'une baisse de la posologie – face à des signes infectieux minimes et dans une situation ne permettant pas de contrôle rapide – doit idéalement

être envisagée en prenant en considération la réponse clinique (voire biologique ; concentrations plasmatiques) observée face à des diminutions de posologies antérieures. Cet élément pouvant :

- guider la hauteur de l'ajustement posologique de première intention ;
- inciter à l'éventuelle mise en place ou l'ajustement de posologie d'un traitement de la même classe.

Enfin, le caractère prophylactique en termes de suicidalité du lithium et de la clozapine doit être rappelé [47,48], afin d'intégrer ce paramètre à la réflexion quant au rapport bénéfice/risque lors de toute adaptation posologique, surtout prolongée, en se replaçant dans le contexte particulièrement anxiogène, voire suicidogène, de la pandémie [49].

## Substances psychoactives et COVID-19

### *Influence sur la symptomatologie virale*

Le présent travail n'a pas pour vocation d'aborder de manière exhaustive l'impact des substances psychoactives sur la COVID-19 ; qui méritent un traitement séparé à part entière. Il convient néanmoins de consulter a minima le site de référence <http://www.drogues.gouv.fr/>. Des informations de référence intitulées : « COVID-19, tabac, alcool et drogues : risques et précautions » y sont présentées. Nous relèverons simplement en lien avec notre travail que :

- la consommation de produits inhalés (dont le tabac et le cannabis) est de nature à favoriser l'émergence d'une toux et augmente le risque d'infection et leur sévérité ;
- que beaucoup de substances psychoactives peuvent être à l'origine d'une baisse de vigilance (alcool, cannabis, drogues de synthèse).

Ces éléments sont potentiellement de nature à alourdir la symptomatologie de la COVID-19 dans ses composantes périphériques (respiratoires notamment) et centrales (fatigue, confusion).

L'alcool n'apparaît pas dénué de risque sur la physiologie respiratoire, puisque l'alcoolisme pourrait exacerber le risque de maladie pulmonaire chronique obstructive liée au tabagisme et augmenter globalement le risque de pneumonie communautaire [50,51]. La consommation d'alcool semble par ailleurs associée à une augmentation des symptômes de type : toux, respiration sifflante et dyspnée, associée à une diminution de la fonctionnalité pulmonaire et ce, indépendamment du statut tabagique [50].

### *Interactions des substances psychoactives avec les psychotropes dans le cadre de la COVID-19*

L'alcool est bien sûr connu pour potentialiser les effets des médicaments sédatifs (voir [Tableau 2](#)), mais également pour aggraver les risques de dyspnée et de détresse respiratoire en association avec les autres substances ou médicaments à risque (morphiniques et benzodiazépines notamment) [ANSM, 53].

Le tabac est quant à lui bien identifié pour ses effets d'inducteur enzymatique du CYP1A2, par l'intermédiaire des hydrocarbures polycycliques et non de la nicotine. Par conséquent, lorsqu'un patient arrête de fumer, quand bien même il se verrait prescrire des substituts nicotiques, l'induction enzymatique antérieure sur les CYP1A2 ne sera plus retrouvée. Dans la situation de la COVID-19, les conséquences d'un arrêt brutal du tabac, notamment en lien avec l'apparition d'une symptomatologie respiratoire (toux, dyspnée), doivent donc être anticipées pour les patients recevant des

médicaments (ou substances) métabolisés par le CYP1A2. Des augmentations de concentrations plasmatiques sur les psychotropes (ou substances) métabolisés principalement par le CYP1A2 sont attendues et concernent : caféine, clomipramine, clozapine, doxépine, duloxétine, fluvoxamine, mirtazapine, olanzapine, pimozide (+ propranolol) [53,54].

Des substrats mineurs du même CYP1A2 pourraient être concernés par des augmentations plus modestes : amitriptyline, chlorpromazine, désipramine, diazépam, halopéridol, imipramine, maprotiline, mélatonine, rivastigmine, sélégiline, trazodone, zolpidem [53,54].

Ces informations sont particulièrement importantes pour anticiper la succession d'événements accompagnant potentiellement l'arrêt du tabac chez un patient atteint par la COVID-19. Du fait de l'absence d'induction enzymatique sur le CYP1A2, ce patient :

- ne peut potentiellement plus supporter de hautes doses de café journalières comme antérieurement et l'augmentation marquée des concentrations de caféine lui fait subir des effets de type anxiété, irritabilité, agitation, insomnie, tremblements, palpitations et tachycardie [53] ;
- peut se voir exposé à des concentrations plasmatiques de certains psychotropes élevées et qui peuvent être particulièrement marquées avec deux antipsychotiques : la clozapine et l'olanzapine.

On considère que l'induction maximale du métabolisme de la clozapine et de l'olanzapine peut se produire avec 7 à 12 cigarettes par jour et que les fumeurs peuvent avoir des concentrations plasmatiques diminuées de 40 % à 50 % en comparaison des non-fumeurs. De ce fait, pour ces deux antipsychotiques, des facteurs de corrections ont été proposés, par exemple :

- réduction de doses de 30 à 40 %, avec une diminution de 10 % de la dose quotidienne tous les 4 jours [55] ;
- une diminution de dose d'un facteur 1,5 en 2 à 4 semaines est également proposée [56].

S'agissant bien évidemment d'approximations, il convient d'ajuster ces propositions en termes de rythme et de dose à l'évolution clinique du patient.

Ces informations, bien que cohérentes au regard de données méta-analytiques plus récentes [57], méritent d'être nuancées en termes d'ajustements posologiques par au moins deux aspects :

- en cas de fièvre, symptômes pseudo-grippaux, évocateurs de la COVID-19, et de signes de surdosage en clozapine ou olanzapine, des ajustements posologiques plus importants et/ou plus rapides pourraient s'avérer nécessaires [43] ;
- il est par ailleurs démontré l'influence génétique sur le niveau d'inductibilité du CYP1A2 par le tabagisme (phénotypique – gènes impliqués dans les voies de régulation du CYP1A2 – et génotypique – rôle du polymorphisme – 163C>A sur l'inductibilité du CYP1A2, en particulier chez les fumeurs ; [58]).

Ces éléments devant inciter à prendre en considération l'évolution clinique individuelle (en se basant idéalement, en fonction de la disponibilité/rapidité d'accès, sur du monitoring plasmatique), prioritairement à tout schéma d'adaptation standardisé.

La prise en considération de ce phénomène peut également intégrer la consommation de cannabis, puisque le tabac et le cannabis induisent tous deux le CYP1A2 et que l'effet d'induction entre les deux produits semble additif [54].

## Interactions psychotropes et traitements proposés pour traiter l'infection au SARSCoV-2

*Interactions avec les traitements à visée symptomatique initiale de l'infection au SARSCoV-2*

Nous nous proposons ici de détailler de manière élémentaire les risques pouvant être associés aux médications les plus courantes employées face aux symptômes initiaux de la COVID-19, les éventuels effets psychiatriques iatrogènes et les interactions potentielles avec les psychotropes.

### *Douleurs et fièvre*

*Paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens (analgésiques non morphiniques).* Pour ces symptômes, le paracétamol apparaît comme l'agent à utiliser en première intention. Il ne présente pas d'interaction médicamenteuse connue avec les psychotropes. Son usage doit néanmoins se concevoir conformément aux recommandations de bon usage ; comme l'a rappelé récemment l'ANSM [59]. Cette prudence apparaît d'autant plus importante dans des situations d'automédication, face à des hyperthermies importantes et plus encore pour des patients souffrant de troubles psychiques et présentant des éléments de confusion antérieurs pouvant s'aggraver avec la symptomatologie liée à l'infection au SARSCoV-2.

En ce qui concerne les traitements alternatifs au paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS ; ibuprofène et aspirine en général) sont souvent envisagés. Cependant, plusieurs signaux d'alertes autour du recours aux AINS sont venus alimenter la réflexion sur leur usage :

- des données ont été rapportées récemment par l'ANSM sur un lien entre l'utilisation des AINS et des complications infectieuses graves, suggérant le rôle aggravant de ces substances en cas d'infection [60] ;
- l'information transmise dans les agences de presses le 15 mars 2020 et relayant une information tweetée par le ministre français de la Santé, le Dr Olivier Véran, avançant que les médicaments anti-inflammatoires « pouvaient être un facteur d'aggravation de l'infection [COVID-19] » [61].

Ces informations sont relayées par le réseau français de pharmacovigilance – <https://www.rfcrpv.fr/blog/> – actant que les « [AINS] peuvent s'avérer dangereux en cas d'infection, quel que soit le type d'infection, y compris par COVID-19 ». Ces affirmations font l'objet d'informations contradictoires dans la littérature internationale [62,18,63,64] et, s'ils peuvent globalement inciter la prudence, elles doivent notamment être intégrées à l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour les patients bénéficiant de ces traitements de manière chronique (indications rhumatologiques et particulièrement cardiologiques – avec l'aspirine [KARDEGIC®]). Les AINS, en dehors du lithium (et de la caféine ; voir chapitre dédié précédemment), ne présentent pas d'interaction médicamenteuse avec les psychotropes.

Le néfopam est lui un antalgique également non morphinique à la pharmacologie mal caractérisée, mais n'induisant pas détresse respiratoire et qui interfère avec les autres psychotropes au titre des effets sédatifs et anticholinergiques. Ces effets en font un traitement déconseillé chez les sujets âgés et nécessitent de le prescrire au regard de la charge anticholinergique du patient [24].

*Antalgiques de paliers 2 (morphiniques faibles) et 3 (morphiniques forts).* Le tramadol est un antalgique fréquemment utilisé. Il présente une pharmacologie mixte avec une action bien identifiée d'analgésique par la régulation des voies opioïdiques, mais également des effets d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de

la noradrénaline. La codéine se voit métabolisée par le CYP 2D6 en son métabolite actif, la morphine, et face à un profil de métaboliseur ultrarapide, régulièrement objectivé en psychiatrie, les taux sériques de morphine sont plus élevés et augmentent le risque de survenue d'effets secondaires [ANSM]. Le tramadol et la codéine se retrouvent dans le cadre de combinaisons médicamenteuses avec le paracétamol et peuvent faire l'objet de dépassements de doses lors d'associations. La liste des analgésiques morphiniques de palier 3 est disponible par le Thesaurus de l'ANSM [21].

Globalement toutes ces substances sont à risques :

- de dépendance ;
- de sédation et de dépression respiratoire : constituant l'essentiel des dangers en matière d'interactions médicamenteuses avec les psychotropes à effets sédatifs (en premier lieu les benzodiazépines ; en raison d'un effet dépresseur additif sur le système nerveux central) ; la dose et la durée de l'utilisation concomitante (psychotropes sédatifs – analgésiques morphiniques) doivent donc être limitées.

Par ailleurs, le tramadol et la péthidine (palier 3) sont eux, à risque de contribution d'un syndrome sérotoninergique [ANSM, 23].

Ces effets incitent au strict respect de la posologie prescrite. Ces mesures de précautions s'avèrent particulièrement importantes à transmettre chez les sujets âgés, polymédiqués (particulièrement avec les autres traitements à risque sédatif et de dépression respiratoire), et/ou confus et chez les personnes présentant des addictions (notamment dans les cas de polyaddictions médicamenteuses aux morphiniques et aux benzodiazépines).

**Corticothérapie.** Dans le prolongement du recours aux AINS, celui à la corticothérapie est débattu en cas de COVID-19 [7,64]. Par ailleurs, les corticoïdes sont globalement contre-indiqués de manière restreinte aux états psychotiques encore non contrôlés par un traitement, mais la déstabilisation de l'équilibre psychique, et notamment thymique, est bien connue avec, sur la base des monographies, la description des risques d'euphorie, d'insomnie et d'excitation (rarement des accès d'allure maniaque ou d'états confusionnels) [ANSM]. D'anciennes données de la littérature rapportaient qu'environ 20 % des patients recevant des doses élevées de corticostéroïdes développaient des troubles psychiatriques – dont dépression, manie et psychoses – et nécessitaient un traitement pharmacologique, tandis que 75 % des situations seraient réversibles à l'arrêt du traitement [65]. Le risque suicidaire post-corticothérapie apparaît mal caractérisé, mais il doit être anticipé chez les personnes à risque. La diversité symptomatologique observée a amené à s'interroger sur l'ancienne dénomination restrictive de « psychose stéroïdienne » [66]. Parmi les facteurs prédictifs pertinents évoqués on note : une dose de prednisone supérieure à 40 mg/jour, pouvant être liée à une dose fondée sur le poids, et des antécédents de troubles psychiatriques [67]. Les troubles semblent apparaître de manière essentiellement précoce, après une à quatre semaines de traitement [67].

Comme nous l'avons évoqué précédemment les corticoïdes sont également déconseillés en cas de prise de Lithium en raison de la possible augmentation de la lithémie ; en cas d'association inévitable il convient d'adopter une surveillance stricte de la lithémie [21].

#### Toux et dyspnée

La toux généralement rapportée chez les patients souffrant d'une infection au SARSCoV-2 est sèche [7] et peut inciter à traiter celle-ci par les morphiniques antitussifs qualifiés d'antitussifs « morphine-like » (dextrométhorphanne : DEXTROCIDINE®, NODEX®, PULMODEXANE®, TUSSIDANE® ;

noscapine : TUSSISEDAL® et pholcodine : BIOCALYPTOL®, BRONCALENE®, DIMETANE®, HEXAPNEUMINE®, POLERY®) et « morphiniques vrais » (codéine : EUPHON®, NEO-CODION®, PADERYL®, POLERY®, PULMOSERUM®, TUSSIPAX®, éthylmorphine : TUSSIPAX®, VEGETOSERUM®). Depuis juillet 2017, les morphiniques antitussifs figurent sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance. Néanmoins, ces médicaments sont à haut risque de dépassements posologiques par les patients, s'ils ne reçoivent pas d'information sur leur dangerosité éventuelle, particulièrement en cas de confusion et/ou de symptomatologie sévère. Ces substances sont déjà contre-indiquées en cas d'insuffisance respiratoire et de toux asthmatique, mais elles sont également susceptibles dans tous les cas d'une majoration sédatrice et/ou de potentialisation du risque de dépression respiratoire en cas d'associations à risque [ANSM]. Par ailleurs, certaines interactions en lien avec les particularités métaboliques peuvent être importantes à relever avec la codéine et le dextrométhorphanne, tous deux métabolisés par le CYP2D6 :

- la codéine est désormais contre-indiquée chez les patients métaboliseurs ultrarapides (voir précédemment les informations sur les antalgiques) ;
- le dextrométhorphanne peut induire des effets exacerbés et/ou prolongés chez les métaboliseurs lents et les patients qui utilisent de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (notamment la fluoxétine et la paroxétine). Cette substance est également impliquée en monothérapie, comme lors d'associations à risque, dans des cas de syndromes sérotoninergiques [ANSM, 23].

Là encore, ces mesures de précautions s'avèrent particulièrement importantes à transmettre chez les sujets âgés et/ou confus et chez les personnes présentant des addictions (notamment dans les cas de polyaddictions médicamenteuses aux morphiniques et aux benzodiazépines).

#### Fatigue

Face aux symptômes de type fatigue, mais aussi l'état de faiblesse musculaire, l'utilisation de la caféine est une option fréquemment utilisée par la population générale. Une dose maximale de caféine par jour a été proposée en 2015 par l'agence européenne du médicament de 400 mg/j ; équivalent d'un grand café Starbucks® et supérieure à la teneur de 80 mg contenue dans une canette de 250 mL de la boisson énergisante RedBull® [68]. La France ne commercialise pas de produits avec de hautes doses de caféine et les spécialités françaises contenant de la caféine sont majoritairement des traitements dans lesquels cette substance est ajoutée à d'autres, notamment dans des traitements à visée antalgique. Par ailleurs, des traitements comme GCFORM® et GURONSAN®, et présentés comme des « traitements d'appoint de l'asthénie fonctionnelle », ont des doses de caféine de 50 mg par prise (dont la posologie recommandée permet d'atteindre une dose de 100 mg/j de caféine).

Le recours important au café sur la journée et/ou à des médicaments contenant de la caféine en situation d'asthénie marquée liée à la COVID-19 peut faire l'objet d'une information ciblée notamment pour les patients sous :

- lithium, puisqu'un arrêt brutal de la caféine est à risque d'augmentation de la lithémie [ANSM] ;
- clozapine, puisque les concentrations plasmatiques de la clozapine augmentent avec l'apport en caféine et baissent d'environ 50 % au bout de 5 jours d'abstinence de caféine [ANSM].

#### Digestion

La présence de symptômes digestifs lors de l'infection au SARSCoV-2 peut amener à la prescription de traitements contre les

nausées et les vomissements parfois difficiles à manier avec les psychotropes. Le métoclopramide, la dompéridone et la métopimazine ont tous des profils pharmacochimiques de neuroleptiques, avec un potentiel de blocage dopaminergique. Ceux passant facilement la barrière hématoencéphalique, le métoclopramide et la métopimazine, peuvent générer les effets indésirables des neuroleptiques bloqueurs dopaminergiques, avec notamment des symptomatologies motrices et sont deux traitements considérés à risques sédatifs [21]. Ces effets étant plus volontiers observés à fortes doses et/ou en traitement prolongé, il convient de respecter les doses prescrites et de ne pas les utiliser au-delà de 5 jours. Le métoclopramide est également décrit comme pouvant être impliqué dans le syndrome malin des neuroleptiques (seul ou en association) et le syndrome sérotoninergique (associations) [ANSM]. La dompéridone passe moins au niveau central et se voit peu impliquée dans le risque d'effets centraux liés aux neuroleptiques. Au niveau cardiologique, la dompéridone est intégrée à la liste officielle française des « substances susceptibles de donner des torsades de pointes » (TdP) proposée par l'ANSM [21] et se trouve dans une liste restreinte de médicaments, avec notamment, le citalopram, l'escitalopram et l'hydroxyzine, qui sont contre-indiqués avec l'ensemble des torsadogènes identifiés par l'ANSM [21]. Aux USA, le site de référence CredibleMeds (<https://crediblemeds.org/> ; [69]), recense les données de la littérature et de la pharmacovigilance internationale et fournit un listing régulièrement mis à jour des substances torsadogènes, classées en 4 catégories ; les deux premières correspondant respectivement aux médicaments avec un « risque connu de TdP » et un « risque possible de TdP ». Il est à noter que le métoclopramide est intégré à cette seconde liste et n'est pas non plus dénué de dangerosité. Si de multiples facteurs de risque généraux sont fréquemment évoqués dans la littérature pour l'allongement du QT : sexe féminin, âge de plus de 65 ans, antécédents cardiovasculaires personnels ou familiaux, insuffisance hépatique et/ou rénale, troubles électrolytiques ; une étude récente avait particulièrement mis en avant les risques spécifiques que représentent : l'hypokaliémie, les médicaments antiarythmiques et les médicaments avec un « risque connu de TdP » dans la liste CredibleMeds [70]. Ces éléments impliquent donc une réévaluation potentiellement constante du rapport bénéfice/risque, les vomissements et les diarrhées étant des sources de fuites potassiques digestives pouvant induire l'hypokaliémie, qu'il convient donc également de traiter. Des données françaises récentes de pharmacovigilance semblent avoir validé le caractère *sécuré* de la métopimazine sur le QT [71]. Ce traitement semble pouvoir être un traitement de première intention pour les nausées et vomissements en psychiatrie, en ayant connaissance des risques liés à son profil de neuroleptique caché et de ses effets potentiellement sédatifs, d'adapter la posologie à l'intensité des troubles, de ne pas dépasser la posologie maximale (30 mg/j) et 5 jours de traitements et de cesser le traitement dès la disparition des symptômes.

Des recommandations complètes sur les antiémétiques ont été fournies récemment par la Haute Autorité de santé [72].

Parmi les stratégies courantes disponibles pour le traitement des diarrhées (racécadotril [TIORFAN®], lopéramide [IMODIUM®] et diosmectite [SMECTA®]), aucune ne présente d'effets psychiques reconnus, ni d'interactions majeures avec les psychotropes ; seules les diosmectites qui peuvent en modifier l'absorption, doivent être administrées par prudence à 2 heures des autres traitements. Au regard des psychotropes les plus à risque de constipation, et particulièrement la clozapine, l'arrêt d'éventuels traitements laxatifs chroniques et le passage sous anti-diarrhéiques, impose de bien respecter les durées limites de prescriptions des ralentisseurs du transit pour éviter les constipations secondaires potentiellement opiniâtres. Les situations de reprise du transit sous clozapine après constipation peuvent être des sources connues d'hyperclozapinémies potentiellement délétères lors de l'infection virale à COVID-19 (voir précédemment) [73].

### Rhinorrhée

Au-delà de son caractère bénin, l'écoulement nasal doit être associé à une prudence en lien avec certains traitements médicamenteux pouvant provenir d'une automédication par les patients (l'ANSM avait émis une note d'information sur les décongestionnants nasaux en 2012 en lien avec leurs effets vasoconstricteurs [74]). Les patients sous antidépresseurs IMAO non sélectifs (iproniazide – indisponible en France de longue date, mais recours à cette classe par les ATU pour la phénelzine, la tranlylcypromine, l'isocarboxazide), sous IMAO sélectif B (et dans une moindre mesure IMAO A, moclamine) et sous méthylphénidate doivent faire preuve de prudence avec ces traitements. Effectivement, les IMAO non sélectifs et IMAO B, en raison du risque de crises hypertensives, sont contre-indiqués avec les « sympathomimétiques indirects » (intégrant notamment l'éphédrine [RHINO SULFURYL®], la phényléphrine [HUMOXAL®], la pseudoéphédrine [ACTIFED® RHUME, ACTIFED® JOUR ET NUIT, DOLIRHUME®, DOLIRHUMEPRO®, HUMEX® RHUME, NUROFEN® RHUME, RHINADVIL®, RHINUREFLEX®, RHUMAGRIP®]) et sont déconseillés avec les « sympathomimétiques alpha » (naphazoline [DERINOX®], oxymétazoline [ATURGYL®, DETURGYLONE®, PERNAZENE®], tuaminoheptane [RHINOFLUIMUCIL®]), que ces traitements soient d'utilisation orale ou nasale [ANSM]. Ces deux classes de traitements se voient contre-indiqués avec le méthylphénidate et nécessitent simplement une précaution d'emploi de principe pour les IMAO A (moclamine) [ANSM].

Les conséquences de telles associations, plus encore face au non-respect des doses prescrites (potentiellement fréquent avec les décongestionnants), peuvent être à l'origine de poussées hypertensives dont la dangerosité en cas d'évolution défavorable de la COVID-19 est mal connue. Ces traitements (méthylphénidate et décongestionnants nasaux précités) sont également à faible risque de dyspnée, mais leur interaction incite à la prudence chez une personne présentant déjà ces symptômes dans le cadre l'infection au SARS-CoV-2.

### Interactions avec les traitements à visée curative de l'infection au SARSCoV-2

De nombreuses stratégies thérapeutiques sont actuellement proposées dans le cadre d'essais cliniques à l'hôpital et apportent chaque jour des informations contradictoires quant à leur efficacité (remdésivir, hydroxychloroquine ou chloroquine, avec ou sans azithromycine, tocilizumab, combinaison lopinavir/ritonavir, ribavirine, etc.). Parmi ces traitements, deux traitements font l'objet d'une mise en lumière particulière en raison de leur potentielle accessibilité en milieu non spécialisés et éventuellement en dehors des prises en charges des formes sévères à critiques de l'infection au SARSCoV-2 ; ces traitements sont l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL® ± azithromycine [ZITHROMAX®]) et l'association lopinavir/ritonavir (KALETRA®). L'information transmise récemment par l'ANSM à ce sujet, acte en effet que ces traitements ne doivent être utilisés qu'à l'hôpital et « prioritairement dans le cadre des essais cliniques en cours » ; une porte semble donc bien ouverte en dehors de ces essais. En tout état de cause, des « protocoles d'utilisation thérapeutique à l'hôpital et informations des patients » sont proposés, « afin d'accompagner les soignants dans la prise en charge à l'hôpital des patients présentant une COVID-19 qui ne sont pas inclus dans les essais cliniques » [75]. Le décret du 25 mars 2020 précise par ailleurs que « l'hydroxychloroquine et l'association lopinavir/ritonavir peuvent être prescrits, dispensés et administrés sous la responsabilité d'un médecin aux patients atteints par le COVID-19, dans les établissements de santé qui les prennent en charge, ainsi que, pour la poursuite de leur traitement si leur état le permet et sur autorisation du prescripteur initial, à domicile » [7].

L'éventuelle utilisation des associations lopinavir/ritonavir et chloroquine ou hydroxychloroquine/azithromycine expose particulièrement les patients de psychiatrie à un sur-risque d'augmentation de l'intervalle QT et éventuellement de TdP. Ces traitements présentent néanmoins des impacts cardiologiques différents. La liste des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes de l'ANSM ne référence que la chloroquine et l'hydroxychloroquine parmi ces substances [21]. Tandis que le site CredibleMeds mentionne ces mêmes substances et l'azithromycine parmi celles à « risque connu de TdP » et l'association lopinavir/ritonavir comme à « risque possible de TdP ». Ces données croisées confirment que l'association (hydroxy)chloroquine/azithromycine est bien la plus à risque sur le QT. De faibles données issues du laboratoire Pfizer ont évalué spécifiquement la combinaison chloroquine–azithromycine sur ce versant : l'adjonction de doses croissantes d'azithromycine à 1000 mg de chloroquine provoquait une augmentation de l'intervalle QTc corrélée à la dose d'azithromycine [76].

Afin de sécuriser au mieux le risque sur le QT en lien avec une éventuelle utilisation importante de la combinaison chloro-

quine ou hydroxychloroquine/azithromycine, nous proposons dans le **Tableau 3** une liste élargie des substances à risque en complétant la liste des « torsadogènes » de l'ANSM avec les médicaments à « risque connu de TdP » pour le site CredibleMeds et faisant l'objet d'une commercialisation en France. Ce recoupement nous semble hautement pertinent face à la situation de pandémie à COVID-19, en raison des spécificités de certaines substances mentionnées par le site américain :

- la cocaïne ; en raison de fausses rumeurs sur lesquelles le ministère de la Santé a déjà dû se positionner (Tweet du ministère de la Santé en date du 08/0320 : « Non, La cocaïne NE protège PAS contre le #COVID19 ») et de l'adaptation apparente du trafic au confinement ;
- le donépézil : cet anticholinestérasique, bien que remboursé, est encore utilisé à destination des patients atteints de démences ; les sujets âgés et fragiles étant déjà particulièrement à risque d'évolution défavorable de la COVID-19, il convient en cas de traitement par une association à risque sur le QT de réévaluer, au moins temporairement, la pertinence de ce traitement ;

**Tableau 3**

Médicaments allongeant l'intervalle QT et susceptibles de donner des torsades de pointes avec leurs dénominations communes internationales et leurs noms commerciaux (ANSM – Thésaurus des interactions médicamenteuses – version : septembre 2019, liste complète des torsadogènes et CredibleMeds® – version : 19 mars 2020, liste des médicaments « connus à risques de torsades de pointes » et commercialisés en France).

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Amiodarone	CORDARONE®, Amiodarone <sup>G</sup>
Amisulpride	SOLIAN®, Amisulpride <sup>G</sup>
Anagrélide	XAGRID®, Anagrélide <sup>G</sup>
Azithromycine	AZADOSE®, ORDIPHA®, ZITHROMAX®, AZYTER® <sup>oph</sup> , Azithromycine <sup>G</sup>
Chloroquine	NIVAQUINE®
Chlorpromazine	LARGACTIL®
Ciprofloxacine	CIFLOX®, UNIFLOX®, CILOXAN® <sup>oph</sup> , Ciprofloxacine <sup>G</sup>
Citalopram	SEROPRAM®, Citalopram <sup>G</sup>
Clarithromycine	MONOZECLAR®, ZECLAR®, Clarithromycine <sup>G</sup>
Cyamémazine	TERCIAN®, Cyamémazine <sup>G</sup>
Disopyramide	ISORYTHM LP®, RYTHMODAN®
Dompéridone	MOTILUM®, Dompéridone <sup>G</sup>
Donépézil	ARICEPT®, Donépézil <sup>G</sup>
Dronédarone	MULTAQ®
Dropéridol	DROLEPTAN®, Dropéridol <sup>G</sup>
Erythromycine	EGERY®, ERY®, ERYTHROCINE®, Erythromycine <sup>G</sup>
Escitalopram	SEROPLEX®, Escitalopram <sup>G</sup>
Flécaïnide	FLECAINE®, FLECAINE LP®, Flecaïnide <sup>G</sup>
Fluconazole	BEAGYNE®, OROFLUCO®, TRIFLUCAN®, Fluconazole <sup>G</sup>
Flupentixol	FLUANXOL®, FLUANXOL LP®
Halopéridol	HALDOL®, HALDOL DECANOAS®
Hydroquinidine	SERECOR®
Hydroxychloroquine	PLAQUENIL®
Hydroxyzine	ATARAX®, Hydroxyzine <sup>G</sup>
Lévofloxacine	TAVANIC®, Lévofloxacine <sup>G</sup>
Lévomépromazine	NOZINAN®
Luméfantrine	RIAMET®
Méquitazine	PRIMALAN®
Méthadone	METHADONE AP-HP <sup>G</sup>
Moxifloxacine	IZILOX®, Moxifloxacine <sup>G</sup>
Ondansétron	SETOFILM®, ZOPHREN®, Ondansétron <sup>G</sup>
Pimozide	ORAP®
Pipampéron	DIPIPERON®
Pipéraquline	dans EURARTESIM®
Pipotiazine	PIPORTIL®, PIPORTIL L4®
Quinidine	QUINIMAX®
Roxithromycine	RULID®, Roxithromycine <sup>G</sup>
Sotalol	SOTALEX®, Sotalol <sup>G</sup>
Spiramycine	ROVAMYCINE®, Rovamycine <sup>G</sup> dans BI MISSILOR®, BIRODOGYL®, RODOXYL®, Spiramycine/Métronidazole <sup>G</sup>
Sulpiride	DOGMATIL®, Sulpiride <sup>G</sup>
Tiapride	TIAPRIDAL®, Tiapride <sup>G</sup>
Torémifène	FARESTON®
Zuclopenthixol	CLOPIXOL®, CLOPIXOL ASP®, CLOPIXOL AP®

Autres médicaments : arsenic trioxyde, crizotinib, oxaliplatine, papavérine, pentamidine, propofol, sévoflurane, terlipressine.

Autres substances : cocaïne.

<sup>G</sup> : spécialités génériques ; <sup>oph</sup> : médicament ophtalmologique ; <sup>inh</sup> : médicament inhalé ; <sup>pulv</sup> : pulvérisation nasale ; <sup>inj</sup> : injectable.

- des antibiotiques : l'azithromycine et la roxithromycine (macrolides), la ciprofloxacine et la lévofloxacine (fluoroquinolones) : le premier en raison de son usage potentiellement thérapeutique contre la COVID-19 en association, les autres compte tenu de leurs usages potentiels face à des complications bactériennes au SARS-CoV-2 ou d'autres indications anti-infectieuses co-occurentes à l'infection virale.

Notons enfin que la prise en considération de la problématique du QT est également particulièrement importante en raison de l'interaction du SRAS-CoV-2 avec le système rénine-angiotensine-aldostérone [77]. L'activation de ce système par le virus peut être à l'origine d'une hypokaliémie importante. Il importe donc que face à d'éventuelles associations hautement à risque et impliquant des psychotropes et des traitements de la COVID-19, une évaluation préalable soigneuse des déséquilibres électrolytiques soit faite.

Au-delà des associations les plus en vue actuellement en France et du risque spécifique sur le QT, l'obtention d'informations sur les interactions entre les traitements à visée curative de l'infection au SARS-CoV-2 et les autres médicaments peut être obtenue par le site de référence de l'université de Liverpool : <http://www.druginteractions.org/>. Ce site, qui était déjà un site de référence pour le domaine des interactions médicamenteuses en lien avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hépatologie et la cancérologie, intègre désormais une section dédiée à la pandémie en cours : <https://www.covid19-druginteractions.org>. Des informations régulièrement mises à jour peuvent donc être recensées à partir de ce site et nous proposons ci-après un focus réalisé sur les seules thérapeutiques évoquées précédemment et disponibles sur ce site (lopinavir/ritonavir, chloroquine, hydroxychloroquine) avec uniquement les psychotropes commercialisés en France (ou en ATU).

Ces données permettent de mettre en exergue les principales associations à proscrire :

- la carbamazépine ne doit pas être associée à la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en raison du risque de perte d'efficacité des traitements anti-SARS-CoV-2 (induction enzymatique puissante) ;
- la ziprasidone (ATU) ne doit être associée à aucun de ces traitements en raison du risque cardiologique et d'augmentation des concentrations plasmatique de l'antipsychotique avec l'association lopinavir/ritonavir ;
- le pimozide et la quétiapine ne doivent pas être co-administrées avec l'association lopinavir/ritonavir en raison du risque cardiologique et d'augmentation des concentrations plasmatique des antipsychotiques ;
- le midazolam par voie orale (indication dans l'épilepsie de 3 mois à 18 ans) ne doit pas être combiné au lopinavir/ritonavir compte tenu du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la benzodiazépine ;
- pour un traitement enfin, en apparence plus anecdotique, et relevant souvent de l'automédication, le millepertuis ne doit être utilisé avec aucun de ces médicaments, en raison du risque de diminution d'efficacité des traitements dirigés contre le SARS-CoV-2 (induction enzymatique puissante).

Notons que les auteurs à l'origine de cette base de données peuvent être contactés afin d'intégrer des traitements non listés (l'AFPBN a formulé une demande auprès du site pour l'intégration de la cyamémazine et de la troprotépine ; substances les plus prescrites par la psychiatrie hospitalière française [24]).

## Conclusion

Face à la pandémie liée au SARS-CoV-2, la communauté médico-scientifique de psychiatrie s'est déjà mobilisée pour proposer une littérature descriptive et informative, notamment sur l'adaptation des systèmes de santé mentale et sur les risques psychosociaux en cours (voir notamment les articles proposés par les revues *Lancet Psychiatry* et *Psychiatry Research*). La question de l'adaptation de la psychopharmacothérapie dans ce contexte reste encore très peu abordée et se conçoit essentiellement par une description généraliste sur l'importance de la minimisation des risques associés aux psychotropes [78].

À ce jour, seules des recommandations sur l'usage de la clozapine, en période de pandémie liée au SARS-CoV-2, ont été proposées dans la littérature internationale [43]. Aucune autre donnée, ne permet actuellement de préconiser des changements de traitements, en dehors des règles de bon usage et de conformité aux monographies officielles (ANSM), chez des patients recevant des psychotropes, pour les situations ne relevant pas d'évolutions sévères à critiques de l'infection au SARS-CoV-2. Des changements anticipés sur la base de stratégies non validées présentent un danger majeur de déstabilisation des patients dans un contexte devant au contraire inciter à veiller prioritairement à la stabilité de leur prise en soin.

De manière globale, la très grande faiblesse des données actuellement disponibles permettant d'établir des liens directs entre psychotropes et COVID-19, incite à la plus grande prudence quant à l'établissement de « recommandations » dignes de ce nom. L'essentiel des informations formulées se limite pour l'heure à identifier des risques supposés entre certains effets indésirables liés aux psychotropes et l'implication hypothétiquement défavorable que ceux-ci pourraient avoir dans l'évolution physiopathologique associée à l'infection au SARS-CoV-2. Ce grand niveau d'incertitude doit inciter prioritairement :

- à connaître, savoir identifier, les risques associés aux psychotropes et pouvant se montrer contre-productifs dans leur association à la pathologie infectieuse à SARS-CoV-2 ; effets notamment sédatifs (benzodiazépines, antihistaminiques), dépresseurs respiratoires (benzodiazépines, morphiniques, barbituriques ; dans le cadre d'associations à risque et/ou de posologies hors AMM ; voir précédemment) et anticholinergiques et ce, particulièrement chez les personnes âgées ;
- il convient dans ce contexte de s'attacher à respecter les doses maximales des monographies, d'éviter les associations à risque et de respecter les durées limites de prescriptions (notamment pour les benzodiazépines et dérivés et les antipsychotiques en situation de démence) ;
- à évaluer en termes de rapport bénéfice/risque, l'implication de toute modification hâtive et brutale sur les psychotropes (en dehors des situations d'urgence le justifiant) en terme :
  - d'implications dans les syndromes de sevrage et/ou d'arrêt (benzodiazépines, antidépresseurs et antipsychotiques) ; pouvant induire des confusions pour un diagnostic différentiel avec l'évolution de la COVID-19,
  - de déstabilisation psychique (valable pour tous les psychotropes).

Nous proposons dans les **Tableaux 4 et 5** des synthèses informatives sur :

- « psychotropes et COVID-19 » (**Tableau 4**) et ;
- « prise en considération symptomatologique de l'effet des psychotropes lors de la COVID-19 » (**Tableau 5**), dans le but d'apporter

**Tableau 4**

Informations de synthèse « adaptations des psychotropes à la COVID-19 » au 10/04/2020.

Attitudes générales <sup>a</sup>	Respecter les posologies (doses et rythmes d'administration) [ANSM] Respecter les durées limites de prescription (particulièrement chez les sujets âgés pour les BZD et apparentés et antipsychotiques en situation de démence) (rispéridone < 6 semaines) Adapter les posologies conformément aux monographies [ANSM] pour les situations d'insuffisance hépatique et rénale Vérifier l'ensemble des interactions médicamenteuses notamment celles pouvant conduire à l'augmentation : des concentrations plasmatiques des psychotropes ; du risque torsadogène (pouvant être relié au risque précédent) ; du risque de détresse respiratoire ; de la charge anticholinergique	
Attitudes ciblées COVID <sup>a</sup>	Actuellement seules des recommandations internationales ont été formulées dans le domaine concernant la clozapine [43] Globalement les adaptations thérapeutiques sur les psychotropes doivent être prudentes et pesées en terme de rapport bénéfique/risque : risque de déstabilisation psychique et/ou somatique (syndromes de sevrage/arrêt en période pandémique fortement anxiogène) [9–14] ; indication par défaut de maintenir les traitements nécessaires et suffisants à l'équilibre psychique, sans modifications non fondées sur les preuves	
Benzodiazépines	Risques : sédation, confusion [ANSM] ; détresse respiratoire : dans les situations de contre-indications des BZD [ANSM] ; en cas de dépassement des posologies maximales et particulièrement de polytoxicomanie avec les morphiniques ; si association à d'autres traitements à risques	Adaptations : suivre prioritairement les attitudes préconisées <sup>a</sup> ; si initiation, orientation vers les BZD à demi-vies courtes en première intention (surtout chez le sujet âgé) ; pas d'indication de <i>switch</i> , a priori, pouvant déstabiliser l'équilibre psychique en période anxiogène
Antidépresseurs	Risques : sédation, confusion [ANSM] ; cardiologique (sur QT ; ANSM, CredibleMeds ; voir <a href="#">Tableau 3</a> )	Adaptations : suivre prioritairement les attitudes préconisées <sup>a</sup> ; si initiation et si la clinique le permet orientation vers des antidépresseurs non (ou moins) sédatifs et sans risque sur le QT (voir listes respectives ANSM) ; pas d'indication de <i>switch</i> , a priori, pouvant déstabiliser l'équilibre psychique en période anxiogène
Thymorégulateurs : carbamazépine, valproate et lamotrigine	Risques : sédation et confusion [ANSM] ; augmentation potentielle du risque de pneumonie par conjugaison carbamazépine ou valproate + antipsychotiques [35]	Adaptations : suivre prioritairement les attitudes préconisées <sup>a</sup> ; posologie adaptée à la lithémie et/ou aux signes de surdosages au lithium (nausées, tremblements, soif et troubles de l'équilibre)
Lithium	Réévaluer tous les traitements susceptibles d'augmenter la lithémie [ANSM] (idéalement concertation somaticien–psychiatre–pharmacien) Si fièvre : réalisation d'une lithémie	Pas d'indication de <i>switch</i> , a priori, pouvant déstabiliser l'équilibre psychique en période anxiogène
Antipsychotiques	Risques : sédation, confusion [ANSM] ; cardiologique (sur QT ; ANSM, CredibleMeds ; voir <a href="#">Tableau 3</a> ) ; atropiniques [ANSM] [24] ; dyspnée, détresse respiratoire [ANSM] ; prendre en compte le sur-risque infectieux de pneumonie globalement sous antipsychotiques et particulièrement chez sujets âgés et déments	Adaptations : suivre prioritairement les attitudes préconisées <sup>a</sup> ; règle générale d'orientation vers les atypiques, sans recours à la clozapine en première intention (quétiapine alternative possible si Parkinson) ; pas d'indication de <i>switch</i> , a priori, pouvant déstabiliser l'équilibre psychique en période anxiogène
Clozapine	Risques : majorés de pneumonie infectieuse ; prendre en considération particulièrement : fièvre, symptômes pseudo-grippaux et signes de surdosage	Proposition de diminution de 50 % de la dose de clozapine uniquement si fièvre, symptômes pseudo-grippaux et signes de surdosage en clozapine [43] = cette adaptation doit idéalement prendre en considération les expériences antérieures de diminution de posologie pour ajuster
Méthylphénidate	Risques : rhinopharyngite, toux, douleurs pharyngolaryngées, dyspnée ; symptômes digestifs	Adaptations : suivre prioritairement les attitudes préconisées <sup>a</sup> ; si symptômes/inconfort antérieurement présent ; réévaluer la posologie, idéalement au regard d'expériences antérieures de diminution pour ajuster
Tabac (et cannabis)	Risques : arrêt brutal du tabac (et du cannabis) face à une symptomatologie respiratoire (toux, dyspnée) (ou toutes autres perturbations de l'état général induisant cet effet)	Adaptations : programmer des diminutions de posologies progressives pour olanzapine et clozapine (idéalement au regard d'un monitoring plasmatique) ; en cas de fièvre, symptômes pseudo-grippaux et signes de surdosage en olanzapine ou clozapine, une réduction plus rapide des posologies est possible ; = ces adaptations doivent idéalement être ajustées en prenant en considération les expériences antérieures de diminution de posologie (et les éventuels dosages plasmatiques réalisés)

BZD : benzodiazépines.

<sup>a</sup> Suivre prioritairement les attitudes préconisées.

un éclairage nuancé, susceptible d'évoluer dans les semaines et mois à venir.

Notons enfin, que les symptômes centraux à type d'anosmie et de dysgueusie, pour les atteintes les plus légères, mais allant jusqu'aux tableaux d'encéphalites virales ou toxiques secondaires à l'hypoxie et à l'hypométabolisme [79,80], questionnent encore largement sur les conséquences neuropsychiatriques secondaires de la COVID-19 (au-delà des troubles anxieux et dépressifs atten-

du) et les stratégies thérapeutiques éventuelles qui pourront être proposées.

### Commentaire des auteurs

Les allégations proposées dans cet article sont posées au vu de la littérature disponible et des informations réglementaires proposées par l'ANSM, sur les psychotropes, à la date du 10/04/2020 ; elles nécessitent une réévaluation constante par le biais d'une

**Tableau 5**

Informations de synthèse « Prise en considération symptomatologique de l'effet des psychotropes lors de la COVID-19 » au 10/04/2020.

Symptômes associés à la COVID-19 (Fréquences selon les études)	Effets indésirables associés aux psychotropes potentiellement confondants	Enjeu du diagnostic différentiel	Principaux médicaments incriminés ( <sup>b</sup> se référer au Tableau 4) (en dehors de la fatigue/confusion : listes restreintes aux principaux médicaments avec des effets centraux et présentant ces effets)	Prise en charge pouvant être proposée <sup>a</sup>
Fatigue (23 %) Confusion (9 %)	Sédation d'origine centrale Effets et charge anticholinergique	Dépression du système nerveux central iatrogène Confusion d'origine iatrogène	Antidépresseurs <sup>b</sup> (notamment sédatifs : agomélatine, amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, maprotiline, miansérine, mirtazapine, trimipramine) Antipsychotiques <sup>b</sup> Benzodiazépines <sup>b</sup> Thymorégulateurs Morphiniques (analgésiques, antitussifs, traitements de substitution et produits de toxicomanie) Médicaments à effets anticholinergiques <sup>b</sup> Antihistaminiques H <sub>1</sub> sédatifs Barbituriques À prendre en considération dans l'affaiblissement de l'état général (voir listes ANSM) : médicaments sédatifs ; médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique ; médicaments abaissant la pression artérielle	Réévaluation en termes de rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés (posologie : rythme et dose) + Évaluation de l'évolution au regard de la réévaluation de ces traitements
Dyspnée (31 à 55 %) Douleurs thoraciques (2 %) Pneumonie	Dyspnée d'origine centrale Bronchoconstriction Sur-risque de pneumonie infectieuse Pneumonie d'inhalation Dysphagie Effets et charge anticholinergiques Autres phénomènes d'origines iatrogènes	Dépression du système nerveux central iatrogène Anxiété, attaque de panique et/ou dyspnée psychogène Bronchoconstriction iatrogène	Antidépresseurs <sup>b</sup> (notamment sédatifs : agomélatine, amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, maprotiline, miansérine, mirtazapine, trimipramine) Médicaments à effets anticholinergiques <sup>b</sup> Antipsychotiques <sup>b</sup> Benzodiazépines <sup>b</sup> Carbamazépine ou valproate + antipsychotiques (pneumonie) [35] Méthyphénidate <sup>b</sup> Morphiniques (analgésiques, antitussifs, traitements de substitution et produits de toxicomanie) Antihistaminiques H <sub>1</sub> sédatifs Antihypertenseurs centraux (clonidine, méthylidopa, moxonidine, rilménidine) Autres : AINS, baclofène, bêtabloquants, barbituriques, pramipexole, prazosine, thalidomide	Réévaluation en termes de rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés (posologie : rythme et dose) + Évaluation de l'évolution au regard de la réévaluation de ces traitements Examens cliniques complémentaires pour discriminer les composantes infectieuse et iatrogène Prise en charge de l'anxiété accompagnant la dyspnée (prioritairement par des méthodes comportementales)

Tableau 5 (Continued)

Symptômes associés à la COVID-19 (Fréquences selon les études)	Effets indésirables associés aux psychotropes potentiellement confondants	Enjeu du diagnostic différentiel	Principaux médicaments incriminés ( <sup>b</sup> se référer au Tableau 4)	Prise en charge pouvant être proposée <sup>a</sup>
Fièvre/hyperthermie (40 à 98 %) Myalgies (11 à 44 %)	Syndrome sérotoninergique (SS) Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) Syndrome sympathomimétique Syndrome de sevrage Réactions d'hypersensibilité (DRESS) Agranulocytose Effets et charge anticholinergiques	Sueur, hyperthermie, tachycardie, tachypnée, myalgies et confusion principalement	Médicaments à effets anticholinergiques <sup>b</sup> Clozapine (hyperthermie notamment initiale) <sup>b</sup> Antipsychotiques <sup>b</sup> (SMN) Antidépresseurs <sup>b</sup> (SS) Thymorégulateurs et barbituriques (DRESS)	Réévaluation en termes de rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés (posologie : rythme et dose) + Évaluation de l'évolution au regard de la réévaluation de ces traitements Paracétamol en 1 <sup>re</sup> intention Veiller à assurer une hydratation suffisante pour éviter toute déshydratation AINS : risque d'aggravation potentiel de l'infection ; non recommandé en l'état Corticothérapie : risque de déséquilibrer la maladie psychique ; potentiellement contre-productive dans l'infection
Toux (59 à 82 %) Maux de gorge (5 à 17 %) Rhinorrhée (Rh) (4 %)	Effets et charge anticholinergiques Dyskinésies oropharyngées	Toux d'irritation locale, sécheresse des muqueuses, dysphagie iatrogène	Médicaments à effets anticholinergiques <sup>b</sup> Antipsychotiques <sup>b</sup> Méthylphénidate (Rh)	Réévaluation en termes de rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés (posologie : rythme et dose) + Évaluation de l'évolution au regard de la réévaluation de ces traitements Antitussifs non morphiniques Prévenir le risque de fausse route (notamment chez la personne âgée) Rhinorrhée : contre-indication d'utilisation : de tous les médicaments sympathomimétiques avec le méthylphénidate ; des sympathomimétiques indirects avec les IMAO non sélectifs et les IMAO B = en raison du risque de crise hypertensive
Diarrhées (3 à 10 %) Nausées/vomissements (1 à 13 %)	Troubles gastro-intestinaux secondaires à l'initiation d'un traitement par antidépresseur ou méthylphénidate Syndrome de sevrage Surdosage au lithium Pancréatite sous valproate et dérivés	Dans le cas d'un surdosage au lithium : recherche des symptômes associés (tremblements, soifs et troubles de l'équilibre)	Antidépresseurs <sup>b</sup> Benzodiazépines <sup>b</sup> Antipsychotiques <sup>b</sup> Lithium <sup>b</sup> Méthylphénidate	Réévaluation en termes de rapport bénéfice/risque des médicaments incriminés (posologie : rythme et dose) + Évaluation de l'évolution au regard de la réévaluation de ces traitements Veiller à assurer une hydratation suffisante pour éviter toute déshydratation AINS à proscrire compte tenu de la toxicité rénale pouvant compliquer une déshydratation Lithium : lithémie à réaliser dès que possible (possibilité d'adapter la posologie par anticipation) Valproate et dérivés : bilan pancréatique Méthylphénidate : voir si soulagement par la prise de nourriture Prise en charge des nausées : métopimazine ; dompéridone si absence de contre-indication cardiovasculaire (QT notamment) Prise en charge des diarrhées : racécadotril, lopéramide, diosmectite

<sup>a</sup> Lors de la prise en charge symptomatique, il convient : (1) de réaliser une anamnèse de toutes les modifications récentes apportées aux traitements psychotropes (introduction, arrêt, *switch*, augmentation, diminution), afin de mesurer l'implication iatrogène éventuelle, (2) d'envisager la sollicitation des services d'urgences dès que la situation le justifie.

<sup>b</sup> Se référer au Tableau 4.

veille bibliographique qui sera réalisée sur le site de l'AFPBN : <http://www.afpbn.org/>.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Chevance A, Gourion D, Hoertel N, et al. Assurer les soins aux patients souffrant de troubles psychiques en France pendant l'épidémie à SARS-CoV-2. *Encéphale* 2020 [<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/psy/sons-troubles-psychiques-pendant-sars-cov-2>].
- [2] Ministère des Solidarités et de la Santé. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/covid-19\\_consignes\\_services\\_psiatrie.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/covid-19_consignes_services_psiatrie.pdf) [cité le 24 mars 2020].
- [3] COVID-19 : recommandations du CGLPL relatives aux établissements de santé mentale [Internet]. Santé Mentale. [cité 29 mars 2020]. <https://www.santementale.fr/actualites/covid-19-recommandations-du-cglpl-relatives-aux-etablissements-de-sante-mentale.html>.
- [4] Haute Autorité de santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3168631/fr/prise-en-charge-des-patients-souffrant-de-pathologies-psychiatriques-en-situation-de-confinement-a-leur-domicile](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168631/fr/prise-en-charge-des-patients-souffrant-de-pathologies-psychiatriques-en-situation-de-confinement-a-leur-domicile) Et le décret : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041746744&dateTexte=&categorieLien=id>.
- [5] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- [6] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62.
- [7] <https://lecmg.fr/coronaclac>.
- [8] Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020;368:m1198.
- [9] Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: upping the care on downers: the evidence of risks, benefits and alternatives. *J Clin Med* 2018;7(2):20, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm7020020>. PMID: 29385766 [Free PMC article. Review].
- [10] Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5(6):357–68.
- [11] Gauthier C, Abdel-Ahad P, Gaillard R. Switching and stopping antidepressants. *Encéphale* 2018;44(4):379–86.
- [12] Keks N, Schwartz D, Hope J. Stopping and switching antipsychotic drugs. *Aust Prescr* 2019;42(5):152–7.
- [13] Fava GA, Gatti A, Belaise C, et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015;84(2):72–81.
- [14] Fava GA, Benasi G, Lucente M, et al. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review. *Psychother Psychosom* 2018;87(4):195–203.
- [15] Correll CU, Detraux J, De Lepelleire J, et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14(2):119–36.
- [16] Rajamaki B, Hartikainen S, Tolppanen AM. Psychotropic drug-associated pneumonia in older adults. *Drugs Aging* 2020;37(4):241–61.
- [17] Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> [105949].
- [18] FitzGerald GA. Misguided drug advice for COVID-19. *Science* 2020;367(6485):1434.
- [19] Verdoux H, Quiles C, de Leon J. Clinical determinants of fever in clozapine users and implications for treatment management: a narrative review. *Schizophr Res* 2019;211:1–9.
- [20] Jamshidi N, Dawson A. The hot patient: acute drug-induced hyperthermia. *Aust Prescr* 2019;42(1):24–8.
- [21] ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses; 2019 [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fd0d4c955.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fd0d4c955.pdf).
- [22] Montastruc JL, Bagheri H, Senard JM. Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses ! *Lettre Pharmacol* 2000;14(7) <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/4382.pdf>.
- [23] Spreux-Varoquaux O. Le syndrome ou toxidrome sérotoninergique : étiologies, signes cliniques centraux et périphériques. *Info Psychiatr* 2013;10(89):819–83.
- [24] Briet J, Javelot H, Heitzmann E, et al. The anticholinergic impregnation scale: towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Therapie* 2017;72(4):427–37.
- [25] Olivier B. Psychogenic fever, functional fever, or psychogenic hyperthermia? *Temperature (Austin)* 2015;2(3):324–5.
- [26] Oka T. Stress-induced hyperthermia and hypothermia. *Handb Clin Neurol* 2018;157:599–621.
- [27] Lowry R, Wood A, Higenbottam T. The effect of anticholinergic bronchodilator therapy on cough during upper respiratory tract infections. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37(2):187–91.
- [28] Trifirò G. Antipsychotic drug use and community-acquired pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13(3):262–8.
- [29] Berliner D, Schneider N, Welte T, et al. The differential diagnosis of dyspnea. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(49):834–45.
- [30] Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, et al. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Frontline Gastroenterol* 2014;5(1):49–57.
- [31] Moret C, Isaac M, Briley M. Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 2009;23:967–74.
- [32] Dzahini O, Singh N, Taylor D, et al. Antipsychotic drug use and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2018;32(11):1167–81.
- [33] Sultana J, Calabró M, Garcia-Serna R, et al. Biological substantiation of antipsychotic-associated pneumonia: systematic literature review and computational analyses. *PLoS One* 2017;12(10):e0187034.
- [34] Boivin Z, Perez MF, Atuegwu NC, et al. Association of atypical antipsychotics and mortality for patients hospitalised with pneumonia. *ERJ Open Res* 2019;5(4), <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00223-2018> [eCollection 2019 Oct, pii: 00223-2018].
- [35] Yang SY, Liao YT, Liu HC, et al. Antipsychotic drugs, mood stabilizers, and risk of pneumonia in bipolar disorder: a nationwide case-control study. *J Clin Psychiatry* 2013;74(1):e79–86.
- [36] Paul KJ, Walker RL, Dublin S. Anticholinergic medications and risk of community-acquired pneumonia in elderly adults: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(3):476–85.
- [37] Chatterjee S, Carnahan RM, Chen H, et al. Anticholinergic medication use and risk of pneumonia in elderly adults: a nested case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(2):394–400.
- [38] de Leon J, Sanz EJ, Norén GN, et al. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry* 2020;19(1):120–1.
- [39] FFP-CNPP. Recommandation de bonne pratique en psychiatrie : comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique; 2015.
- [40] Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord* 2016;4(1):27.
- [41] Baldessarini RJ, Suppes T, Tondo L. Lithium withdrawal in bipolar disorder: implications for clinical practice and experimental therapeutics research. *Am J Ther* 1996;3(7):492–6.
- [42] Wijeratne C, Draper B. Reformulation of current recommendations for target serum lithium concentration according to clinical indication, age and physical comorbidity. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45(12):1026–32.
- [43] Siskind D, Honer WG, Clark S, et al. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. *J Psychiatry Neurosci* 2020;45(3):2.
- [44] Wagner S, Varet-Legros MG, Fabre C, et al. Confounding factors for variation of clozapine plasma levels: drug interactions with proton pump inhibitor or infectious etiologies? *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(5):533–4.
- [45] Yadav DS, Singh S. Toxic levels of clozapine in a patient with acute urethritis. *Prog Neurol Psychiatry* 2013 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pnp.272>.
- [46] Chiappini S, Schifano F, Corkery JM, et al. Focus on clozapine withdrawal- and misuse-related cases as reported to the European Medicines Agency (EMA) pharmacovigilance database. *Brain Sci* 2020;10(2), <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci10020105>.
- [47] Müller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. The contributions of lithium and clozapine for the prophylaxis and treatment of suicidal behavior. In: Kaschka WP, Rujescu D, editors. *Biological aspects of suicidal behavior*. Adv Biol Psychiatry, Vol. 30. Basel: Karger; 2016. p. 145–60.
- [48] Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, et al. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016;3(7):646–59.
- [49] Li W, Yang Y, Liu ZH, et al. Progression of mental health services during the COVID-19 outbreak in China. *Int J Biol Sci* 2020;16(10):1732–8.
- [50] Sisson JH. Alcohol and airways function in health and disease. *Alcohol* 2007;41(5):293–307.
- [51] Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8(8):e022344.
- [52] Johnson BA, Seneviratne C. Alcohol-medical drug interactions. *Handb Clin Neurol* 2014;125:543–59.
- [53] Fankhauser MP. Drug interactions with tobacco smoke: implications for patient care. *Savvy Psychopharmacology*. *Curr Psychiatry* 2013;12(1):12–6.
- [54] Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. *Clin Pharmacokinetics* 2016;55(11):1353–68.
- [55] Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother* 2010;44(4):727–32.
- [56] de Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004;55(5):491–3.
- [57] Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open* 2014;4(3):e004216.
- [58] Koonrungsesomboon N, Khatsri R, Wongchompoo P, et al. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2018;18(6):760–8.

- [59] ANSM 2020 (point d'information COVID-19). <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-l-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol>.
- [60] ANSM. 18/04/2019. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>.
- [61] Willsher K. Anti-inflammatories may aggravate Covid-19, France advises [Internet]; 2020 [Available from: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/14/anti-inflammatory-drugs-may-aggravate-coronavirusinfection>. Accessed March 16, 2020].
- [62] Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086.
- [63] Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ* 2020;368:m1185.
- [64] Russell B, Moss C, Rigg A, et al. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *ecancer* 2020;14:1023.
- [65] Ciriaco M, Ventrice P, Russo G, et al. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(Suppl. 1):S94–8.
- [66] Dubovsky AN, Arvikar S, Stern TA, et al. The neuropsychiatric complications of glucocorticoid use: steroid psychosis revisited. *Psychosomatics* 2012;53(2):103–15.
- [67] Ricoux A, Guitteny-Collas M, Sauvaget A, et al. Oral glucocorticoid-induced psychiatric side effects: focus on clinical specificities, incidence, risk factors and treatment. *Rev Med Interne* 2013;34(5):293–302.
- [68] Franke AG, Bagusat C, Rust S, et al. Substances used and prevalence rates of pharmacological cognitive enhancement among healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264(Suppl. 1):S83–90.
- [69] Woosley RL, Black K, Heise CW, et al. CredibleMeds.org: what does it offer? *Trends Cardiovasc Med* 2018;28(2):94–9.
- [70] Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, et al. Risk factors for QTc prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm* 2017;39(1):16–25.
- [71] Rochoy M, Auffret M, Béné J, et al. Antiemetics and cardiac effects potentially linked to prolongation of the QT interval: Case/non-case analysis in the national pharmacovigilance database. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65(1):1–8.
- [72] HAS. 2019 [mise en ligne 27 mai 2019]. <https://www.has-sante.fr/jcms/c.2966830/fr/medicaments-antiemetiques-dans-le-traitement-symptomatique-des-nausees-et-vomissements>.
- [73] Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, et al. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993–2007. *Ther Drug Monit* 2010;32(4):438–47.
- [74] ANSM 11/12/2012. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Decongestionnants-de-la-sphere-ORL-renfermant-un-vasoconstricteur-Mise-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information-actualise>.
- [75] ANSM 30/03/2020. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Plaquenil-et-Kaletra-les-traitements-testes-pour-soigner-les-patients-COVID-19-ne-doivent-etre-utilises-qu-a-l-hopital-Point-d-information>.
- [76] Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WV, et al. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: a narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis* 2013;1(5):155–65.
- [77] Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(3):247–50.
- [78] Carvalho PMM, Moreira MM, de Oliveira MNA, et al. The psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak. *Psychiatry Res* 2020;286:112902.
- [79] Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031> [pii: S0889-1591(20)30357-3].
- [80] Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062> [pii: S1201-9712(20)30195-8].