



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



ARTICLE ORIGINAL

Médicaments utilisés dans la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2 : étude rétrospective des principales associations à risque d'interactions médicamenteuses et des effets indésirables médicamenteux

Treatments for SARS-CoV-2 infection: A retrospective study of drug-drug interactions and safety

A. Dubois^{a,*}, A. Féral^a, J.-B. Pain^a, J. Michot^b,
D. Fansi Ndengoue^b, A. Benomar^a, E. Clou^a, I. Debrix^a

^a Service pharmacie, CHU de l'hôpital Tenon, Sorbonne université, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^b Centre régional de pharmacovigilance, sites Pitié Salpêtrière et Saint-Antoine, Sorbonne université, AP-HP, 75012 Paris, France

Reçu le 29 juin 2021 ; accepté le 3 novembre 2021

MOTS CLÉS

SARS-CoV-2 ;
COVID-19 ;
Effets secondaires et réactions indésirables d'origine médicamenteuse ;
Incompatibilité entre médicaments

Résumé

Objectifs. – Réaliser un état des lieux des associations à risque d'interactions médicamenteuses (IAM) rencontrées et des événements indésirables (EI) médicamenteux survenus chez les patients traités pour une infection à SARS-CoV-2 lors de la première vague épidémique au Centre Hospitalier Universitaire de Tenon.

Méthodes. – Une analyse rétrospective de l'ensemble des patients ayant reçu un médicament utilisé dans le SARS-CoV-2 (Azithromycine, Hydroxychloroquine et/ou Lopinavir/ritonavir) a été conduite sur la période du 15 mars 2020 au 17 avril 2020. Pour chaque patient, la recherche d'associations médicamenteuses à risque d'IAM en lien avec les médicaments utilisés dans le SARS-CoV-2 et la survenue d'EI a été faite rétrospectivement dans les dossiers médicaux. Chaque événement indésirable identifié a été analysé par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) afin de déterminer l'imputabilité des médicaments.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : antonin.dubois@aphp.fr (A. Dubois).

Résultats. – L'analyse des prescriptions de 312 patients a retrouvé 157 associations à risque d'IAM chez 110 patients, soit 35,3 % des patients de la cohorte. De plus, 26 événements indésirables ont été observés chez ces patients. Après analyse de l'imputabilité médicamenteuse, le CRPV a identifié 10 EI liés aux médicaments, soit un taux d'iatrogénie de 3,2 %. Seuls 2 de ces cas impliquaient une IAM avec les médicaments utilisés dans le SARS-CoV-2.

Conclusions. – Notre étude a montré un taux faible d'EI liés aux médicaments utilisés dans le SARS-CoV-2. Malgré un nombre important d'associations à risque d'IAM identifiées, seul 0,6 % des patients ont présenté un EI lié à une IAM.

© 2021 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Adverse drug
reaction;
Drug-drug interaction

Summary

Objectives. – The aim of the study is to provide an overview of Drug-drug Interactions (DDIs) and adverse effects caused by drugs used in SARS-CoV-2 infection during the first epidemic wave.

Methods. – We retrospectively analyzed patients treated by drugs used in SARS-CoV-2 infection (Azithromycin, Hydroxychloroquine and/or Lopinavir/ritonavir) between 15th March 2020 to 17th April 2020. A review of adverse events and DDI-risky drug association on medical record was conducted for each patient. Each adverse events was analyzed by the *Centre régional de pharmacovigilance* (CRPV) to assess causality of drugs used in SARS-CoV-2 infection.

Results. – A total of 312 prescriptions were analyzed during the period, of which 110 prescriptions had 157 drug association at risk of DDIs; 26 adverse events were reported. Causality assessment by CRPV concluded that 10 (35,7 %) adverse effects were possibly related to SARS-CoV-2 drugs with only 2 (7,1 %) related to DDIs.

Conclusions. – Despite risk of adverse drug reactions and DDIs related to drugs used in SARS-CoV-2 infection, few iatrogenic diseases were found.

© 2021 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

AD	association déconseillée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
APC	à prendre en compte
AZM	azithromycine
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CI	contre indication
COVID-19	coronavirus disease 19
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
ECG	electrocardiogramme
EI	effet indésirable
HCQ	hydroxychloroquine
IAM	interaction médicamenteuse
IMC	indice de masse corporelle
LPV/r	lopinavir/ritonavir
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PE	précaution d'emploi
SARS-CoV-2	Syndrome Respiratoire Aigue Sévère lié au Coronavirus 2

Introduction

Depuis décembre 2019, une épidémie de maladie à coronavirus (COVID-19) causée par un *coronaviridae* nouvellement identifié est à l'origine de syndromes respiratoires aigus sévères (SARS-CoV-2). Le 11 mars 2020, du fait de sa rapide diffusion mondiale, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe cette pathologie comme pandémie [1].

En France, la vague épidémique débute mi-mars 2020 et est caractérisée par une augmentation rapide des diagnostics confirmés et des décès. Le pic de décès est atteint le 15 avril 2020 avec 1438 décès enregistrés [2]. Au cours de cette période et du fait de la prise en charge d'un afflux important de patients, plusieurs médicaments sont alors proposés pour traiter les patients, avec comme principaux arguments d'utilisation une efficacité clinique contre d'autres virus de la famille des *coronaviridae* et/ou une activité in vitro sur le SARS-CoV-2.

Notre centre hospitalier a pris en charge un nombre important de patients atteints de COVID-19. Parmi les thérapeutiques médicamenteuses utilisées, l'azithromycine (AZM), l'hydroxychloroquine (HCQ) et le lopinavir/ritonavir (LPV/r) ont notamment été prescrits par les cliniciens, sur la base de différents rationnels scientifiques. L'AZM a une activité supposée sur le SARS-CoV-2 relayée par des études ayant

démontré une efficacité dans la prévention des surinfections respiratoires aux infections virales [3] et une activité antivirale contre les virus Zika et Ebola [4,5]. La combinaison LPV/r avait été proposée dans le SARS-CoV-2, d'une part, sur son activité in vitro contre la protéase du SARS-CoV [6] et, d'autre part, sur son efficacité clinique chez l'animal atteint du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient [7]. Enfin, l'HCQ est un antipaludéen dont les propriétés antivirales sont décrites in vitro sur de multiples souches, notamment contre le SARS-CoV [8]. Des études in vitro ont démontré son activité contre le SARS-CoV-2 [9], appuyées par des études cliniques préliminaires positives, mais controversées sur leurs méthodologies [10].

Le profil de sécurité ainsi que le risque d'interactions médicamenteuses (IAM) de ces différentes thérapeutiques sont bien décrits en raison de leur ancienneté d'utilisation. Néanmoins, les données chez les patients atteints de COVID-19 restent limitées. De nombreuses recommandations d'usage des médicaments dans la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2 ont alors été émises, notamment par les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) [11]. Des lettres d'informations alertant sur le bon usage ont également été diffusées aux professionnels au niveau local. Ces recommandations mentionnaient notamment des problématiques telles que le risque de troubles de la conduction cardiaque ou d'IAM impliquant les cytochromes P450.

Suite à la prise en charge d'un grand nombre de patients atteints de COVID-19 dans notre Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) et aux risques liés à l'usage des médicaments dans la prise en charge du SARS-CoV-2, une analyse sur l'utilisation de ces thérapeutiques nous a paru essentielle dans un but d'évaluation et d'amélioration de nos pratiques.

L'objectif de cette étude était d'identifier les associations médicamenteuses à risque d'IAM en lien avec les médicaments prescrits dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2, d'identifier les possibles événements indésirables et de déterminer l'imputabilité médicamenteuse pour chacun de ces événements.

Méthodes

Lieu, design et période de l'étude

L'étude s'est déroulée à l'hôpital Tenon, structure appartenant au groupement Assistance Publique des Hôpitaux de Paris Sorbonne Université. L'hôpital compte 568 lits et dispose des services suivants : urgences, médecine, chirurgie, obstétrique et psychiatrie.

Il s'agissait d'une étude rétrospective et monocentrique qui a été conduite dans l'ensemble des services de médecine d'hospitalisation conventionnelle et de réanimation de notre CHU, sur la période du 15 mars 2020 au 17 avril 2020 inclus.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les patients qui ont été inclus dans l'étude ont été traités par un ou plusieurs médicaments suivant : l'AZM, l'HCQ et/ou le LPV/r. Leurs prescriptions ont été extraites à partir

du logiciel d'aide à la prescription Orbis®. Les patients dont l'instauration du médicament d'intérêt a été réalisée en dehors de notre CHU ou pour lesquels l'indication ne concernait pas le SARS-CoV-2 n'ont pas été inclus dans l'étude, de même lorsque l'indication des médicaments n'était pas documentée.

Recueil des données

Toutes les données des patients ont été recueillies à partir du dossier médical informatisé. Les caractéristiques cliniques qui ont été recueillies étaient le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi que les comorbidités (cardiovasculaires, endocrinologiques, pulmonaires, rénales, oncologiques ou auto-immunes). La consommation active de tabac a également été recherchée.

Les examens d'aide au diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 suivants ont été relevés : présence d'une pneumopathie bilatérale à l'imagerie et résultat du test Polymerase Chain Reaction (PCR) SARS-CoV-2 à l'initiation du médicament (positif, négatif, douteux). La réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) à j0 de l'instauration du médicament spécifique a été recherchée. La formule de calcul de l'intervalle QTc était celle de Fridericia [12].

Analyse pharmaceutique et recueil des associations médicamenteuses à risque d'IAM

Les prescriptions sélectionnées ont fait l'objet d'une analyse pharmaceutique a posteriori, à l'aide du Thésaurus des IAM de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM). Ainsi, la base de données Thériaque® a été utilisée afin de détecter et classer les associations à risques d'IAM impliquant un ou plusieurs des médicaments spécifiques. Les associations à risques d'IAM ont été classées en 4 catégories correspondant aux 4 niveaux de contrainte du Thésaurus de l'ANSM [13] : association contre-indiquée (CI), association déconseillée (AD), association nécessitant des précautions d'emploi (PE) et association à prendre en compte (APC).

Recueil des événements indésirables possiblement en lien avec les médicaments et analyse par le CRPV

Les définitions d'événement indésirable et d'EI ont été définies selon les Bonnes pratiques de pharmacovigilance [14]. Un événement indésirable était défini comme toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicaments. Un EI était défini comme une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament.

Les événements indésirables possiblement en lien avec des médicaments survenant au décours de l'hospitalisation ont été recueillis dans le dossier médical informatisé du patient et classés selon l'effet rencontré. Pour les événements cardiovasculaires, les ECG anormaux au cours de l'administration du médicament ont été relevés.

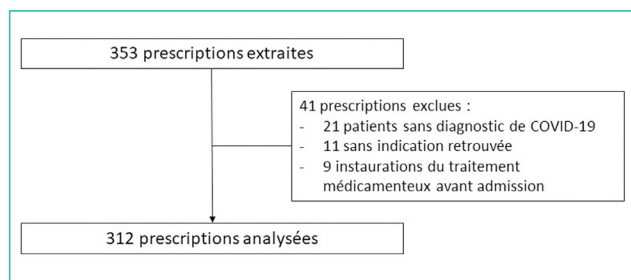


Figure 1. Diagramme de flux des prescriptions extraites puis analysées.

Flowchart of extracted and analyzed prescriptions.

Ces événements indésirables ont été transmis au CRPV afin de les analyser et de déterminer l'imputabilité des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection à SARS-CoV-2.

L'imputabilité de chaque médicament a été évaluée à l'aide de la méthode française d'imputabilité [15,16], basée sur des critères chronologiques (C) et sémiologiques (S), dont la combinaison conduit à établir un score d'imputabilité intrinsèque (I ; allant de I0 à I4), et sur des critères bibliographiques, permettant d'établir un score d'imputabilité extrinsèque B (allant de B0 à B3).

Les événements indésirables ont alors été classés en 2 catégories par le CRPV : imputabilité médicamenteuse exclue (score d'imputabilité intrinsèque I0) ou imputabilité non exclue (score d'imputabilité de I1 à I4) correspondant à de possibles EI. Dans ce cas, un suivi du dossier était réalisé afin de préciser les mesures prises et l'évolution de l'effet.

Résultats

Description de la cohorte

Au total, 353 prescriptions ont été extraites sur la période d'étude. Parmi celles-ci, 41 ont été exclues de l'analyse pour différents motifs (Fig. 1). En définitive, 312 prescriptions comportant les médicaments utilisés dans le SARS-CoV-2 ont été analysées : 257 AZM (82,4 %), 15 HCQ (4,8 %), 16 LPV/r (5,1 %), 19 LPV/r/AZM (6,1 %), 4 HCQ/AZM (1,3 %) et 1 association HCQ/AZM/LPV/r (0,3 %).

Les caractéristiques descriptives de la cohorte sont résumées dans le Tableau 1. Au niveau de la répartition des sexes, 114 femmes (36,5 %) et 198 (63,5 %) hommes ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de $67,2 \pm 14,7$ ans. L'IMC moyen était de $27,1 \pm 5,0$ kg/m² dont 58 patients présentant une obésité avec un IMC ≥ 30 (18,6 %). Le taux de fumeurs actifs était de 10,9 % (n = 34).

En matière de comorbidités, 80,1 % (n = 250) des patients avaient au moins une comorbidité parmi celles recherchées. Les comorbidités cardiovasculaires concernaient 62,5 % (n = 195) des patients, 31,4 % (n = 98) avaient une comorbidité endocrinologique (diabète, dysthyroïdie), 16 % (n = 50) avaient une maladie respiratoire chronique, 11,2 % (n = 35) une comorbidité oncologique, 4,8 % (n = 15) une comorbidité auto-immune et 3,8 % (n = 12) des patients avaient une comorbidité rénale (transplantation, insuffisance rénale chronique).

Concernant le diagnostic, une PCR SARS-CoV-2 à l'instauration du médicament spécifique était positive pour 82,3 % (n = 257) des patients et 90,4 % (n = 282) des patients présentaient une pneumopathie bilatérale à l'imagerie. Un ECG à l'initiation du médicament spécifique a été réalisé chez 71,5 % (n = 223) des patients.

Analyse des associations médicamenteuses à risque d'IAM

Au total, 157 associations à risque d'IAM ont été retrouvées chez 110 patients (35,3 % des patients de la cohorte), soit une moyenne de 1,43 associations à risque par patient [1;5]. Rapporté à l'ensemble de la cohorte, le taux est de 0,5 par patient.

Les types d'associations à risque d'IAM (Tableau 2 et Tableau 3) étaient majoritairement des associations nécessitant des PE dans 77,1 % des cas (n = 121), des AD dans 14,7 % des cas (n = 23), des APC dans 5,7 % des cas (n = 9) et des CI dans 2,5 % des cas (n = 4). Les associations CI retrouvées étaient AZM-colchicine (n = 2), LPV/r-ivabradine (n = 1) et LPV/r-simvastatine (n = 1). Les AD fréquemment relevées étaient HCQ-spiramycine (n = 10) et LPV/r-atorvastatine (n = 5). Au total, 89 associations médicamenteuses (57,1 %) étaient à risque de survenue de troubles cardiovasculaires.

EI médicamenteux

Un événement indésirable potentiellement en lien avec un médicament a été retrouvée chez 26 patients (8,3 %). Parmi eux, 12 concernaient des manifestations cardiovasculaires (46,2 %), 9 des troubles hépatobiliaires (34,6 %), 3 des manifestations gastro-intestinales (11,5 %), 1 des troubles métaboliques (3,8 %) et 1 des manifestations neurologiques (3,8 %).

Après analyse par le CRPV de l'ensemble de ces 26 événements, 10 d'entre eux (38,5 %) ont été considérés comme des EI possiblement imputables aux médicaments d'intérêt (AZM, HCQ, LPV/r). Sur ces 10 EI, 8 d'entre-eux avaient un score d'imputabilité intrinsèque I égal à 1 et 2 avaient un score I égal à 2. Une imputabilité médicamenteuse a été écartée pour 16 événements (61,5 %).

Parmi les 12 événements cardiovasculaires, 7 patients avaient une comorbidité cardiovasculaire sous-jacente et l'HCQ a été incriminé dans la survenue d'un des événements en question. En revanche, pour 2 patients traités respectivement par AZM et LPV/r sans comorbidité cardiovasculaire sous-jacente, l'événement n'était pas imputable au médicament en question.

Le Tableau 4 reprend les différents EI en fonction des médicaments utilisés, les observations cliniques et les conséquences sur la prescription du patient.

Sur les 10 EI imputés aux médicaments, seulement 2 IAM ont eu un retentissement clinique : une association HCQ/AZM et amiodarone et une association AZM/LPV/r et tacrolimus. Le premier cas d'IAM avérée est survenu chez un patient présentant une comorbidité cardiovasculaire (cardiopathie rythmique) et une association de trois médicaments à risque d'EI cardiovasculaire (AZM/HCQ et Amiodarone). Le patient a présenté durant son hospitalisation un allongement du QT corrigé de 460 à 520 ms. L'ECG s'est normalisé après l'arrêt des médicaments imputés. Le

Tableau 1 Caractéristiques des patients de la cohorte et des médicaments contre l'infection à SARS-CoV-2.
Patients characteristics and used drugs against SARS-CoV-2.

Caractéristiques	Données (n = 312)	
Répartition des patients	Hospitalisation conventionnelle, n (%)	305 (97,8)
Médicaments utilisés dans le SARS-CoV-2	Unité de réanimation, n (%)	7 (2,2)
	AZM, n (%)	257 (82,4)
	HQC, n (%)	15 (4,8)
	LPV/r, n (%)	16 (5,1)
	LPV/r/AZM, n (%)	19 (6,1)
	HQC/AZM, n (%)	4 (1,3)
Sexe	HQC/AZM/LPV/r, n (%)	1 (0,3)
	Homme, n (%)	198 (63,5)
Âge IMC	Femme, n (%)	114 (36,5)
	Âge (années), moyenne ± SD	67,2 ± 14,7
	IMC (kg/m ²), moyenne ± SD	27,1 ± 5,0
Fumeurs actifs	IMC ≥ 30, n (%)	58 (18,6)
	ND, n (%)	174 (55,8)
	Oui, n (%)	34 (10,9)
Comorbidités	Non, n (%)	240 (76,9)
	ND, n (%)	38 (12,2)
	Cardiovasculaire, n (%)	195 (62,5)
	Endocrinologique, n (%)	98 (31,4)
	Pulmonaire, n (%)	50 (16)
	Oncologique, n (%)	35 (11,2)
Auto-immune, n (%)	15 (4,8)	
Résultat PCR SARS-CoV-2 à l'initiation du traitement médicamenteux	Rénale, n (%)	12 (3,8)
	Positif, n (%)	257 (82,4)
	Négatif, n (%)	40 (12,8)
	Douteux, n (%)	7 (2,2)
Pneumopathie bilatérale à l'imagerie	ND, n (%)	8 (2,6)
	Oui, n (%)	282 (90,4)
Réalisation d'un ECG au J0 de l'instauration du médicament utilisé dans le SARS-CoV-2	Non, n (%)	30 (9,6)
	Oui, n (%)	223 (71,5)
	Non, n (%)	89 (28,5)

AZM : azithromycine ; ECG : électrocardiogramme ; HCQ : hydroxychloroquine ; IMC : indice de masse corporelle ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; ND : non déterminé ; PCR : Polymerase Chain Reaction ; SARS-CoV-2 : Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère lié au Coronavirus 2. Un test PCR « douteux » correspond à la détection d'une très faible quantité de virus, ne permettant pas de conclure à la négativité ou la positivité de celui-ci

Tableau 2 Associations à risque d'IAM (contre-indiquées et associations déconseillées), répartition et médicaments impliqués.
Risk of drug-drug interaction.

Type d'IAM	CI	AD
Répartition (n)	4	23
Médicaments impliqués (n)	AZM-colchicine (2) LPV/r-simvastatine (1) LPV/r-ivabradine (1)	LPV/r-tamsulosine (1) LPV/r-tacrolimus (1) HCQ-spiramycine (10) LPV/r-colchicine (2) HCQ-sulfaméthoxazole-triméthoprimine (2) LPV/r-prednisone (1) LPV/r-atorvastatine (5) HCQ-amiodarone (1)

AD : association déconseillée ; AZM : azithromycine ; CI : contre-indication ; HCQ : hydroxychloroquine ; IAM : interaction médicamenteuse ; LPV/r : lopinavir/ritonavir.

second cas d'IAM avérée était consécutif à une inhibition des cytochromes P450 par l'association AZM/LPV/r, provoquant une majoration des concentrations plasmatiques de tacrolimus ayant pour conséquence la survenue d'effets secondaires neurologiques à type de confusion. Comme dans le premier cas, l'arrêt du médicament utilisé dans le SARS-CoV-2 a permis une normalisation des concentrations plasmatiques de tacrolimus à sa reprise.

Discussion

Ce travail réalisé a inclus 312 patients sur une période d'un mois au sein des services de réanimation et de médecine conventionnelle. Un tiers des patients traités a été concerné par un risque théorique d'IAM impliquant les médicaments prescrits dans la prise en charge du SARS-CoV-2. Sur les 26 événements notifiés au CRPV, seuls 10 d'entre eux ont été imputés aux médicaments étudiés (AZM, HCQ, LPV/r).

Notre cohorte est comparable à de nombreuses études au niveau de la répartition des sexes, du taux d'obésité, des comorbidités et de la part de tabagisme actif. Premièrement, celle-ci est composée majoritairement d'hommes (63,5 %), avec un âge médian de 66,9 ans. Un sexe-ratio superposable aux données d'autres cohortes avec 82 % d'hommes avec un âge médian de 63 ans en Italie [17], 60,6 % d'hommes avec un âge médian à 62,2 ans aux États-Unis [18] et entre 55 à 73 % d'hommes avec un âge médian entre 60 et 72 ans en France [15,16]. Sur les données d'obésité, 18,6 % des patients présentaient un IMC ≥ 30 ; ces chiffres sont inférieurs à d'autres centres français qui rapportent entre 35,8 % et 47,5 % de sujets obèses [14,17]. Cependant, l'IMC n'a pas été calculé chez 174 patients. En matière de comorbidités, 80,7 % des patients présentaient au moins une comorbidité ; majoritairement représentées par les maladies cardiovasculaires (62,5 %) et par les troubles endocriniens (31,4 %), notamment le diabète de type 2. Une surreprésentation de ces comorbidités a été soulevée dans de nombreuses études avec une prévalence des maladies cardiovasculaires entre 21,6 et 28,5 % et un diabète entre 7,3 et 7,9 % [13,18–21]. Enfin, 10,9 % des patients inclus étaient des fumeurs actifs,

un taux inférieur à la prévalence des fumeurs en France et équivalent à d'autres cohortes de la littérature [22–24].

L'analyse des prescriptions a mis en évidence une majorité de patients traités par AZM (90,1 %), dans la plupart des cas en monothérapie (82,4 %). En revanche, les taux de prescription du LPV/r à 11,5 % (n=36) et d'HCQ à 6,4 % (n=20) ont été relativement faibles. Ces médicaments ont été prescrits sur deux arguments : une PCR positive (82,3 %) et la présence d'une pneumopathie bilatérale (90,4 %) à l'imagerie. Seuls 2 patients ont reçu un médicament à visée anti-SARS-CoV-2 sans preuve d'infection à l'imagerie ou sur la PCR. Les prescriptions de médicaments utilisés dans le SARS-CoV-2 n'étaient donc pas effectuées selon un mode probabiliste, mais sur la base de diagnostics confirmés.

À notre connaissance, peu d'études ont analysé le risque d'IAM liés aux médicaments utilisés dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19. Cependant, des recommandations ont émané des sociétés savantes sur la mise en garde quant aux risques d'IAM, alertant notamment sur le risque d'allongement du QTc et de torsades de pointes avec l'AZM, l'HCQ et le LPV/r [24]. Sur les prescriptions analysées, 157 prescriptions à risque d'IAM impliquant les médicaments utilisés dans le SARS-CoV-2 ont été retrouvées chez 110 patients, soit plus d'un tiers d'entre eux (35,3 %). La majeure partie (83,4 %) des associations à risque d'IAM étaient des associations nécessitant des PE (122 ; 77,1 %) ou des APC (n=9 ; 5,7 %), à risque modéré pour les patients. À l'inverse, d'autres associations avaient un niveau de contrainte plus élevé telles que les AD (n=23 ; 14,1 %) ou les CI (n=4 ; 2,6 %) correspondant à un risque majeur. Les 4 CI étaient représentées par une association AZM-colchicine retrouvée deux fois et des associations simvastatine-LPV/r et ivabradine-LPV/r une fois chacune. La prévalence des prescriptions dites à risque selon le Groupe de travail sur les interactions médicamenteuse était donc de l'ordre de 8,7 % dans notre cohorte. Les effets délétères potentiels liés à ces prescriptions à risque étaient des troubles cardiovasculaires dans la moitié des cas (50 %), puis des risques majorés d'EI (statines, corticoïdes, tacrolimus, tamsulosine et colchicine) liée à l'inhibition enzymatique de l'isoenzyme 3A4 des cytochromes P450. Ce constat était attendu, compte

Tableau 3 Détail des associations à risque d'IAM retrouvées dans la cohorte.
Risk drug interactions in the cohort.

Médicament utilisé dans le SARS-CoV-2 (n)	Type d'interaction	Médicament (n)	Nature du risque et mécanisme d'action
A – système digestif et métabolisme			
AZM (3)	PE	Alginate (4)	Diminution de l'absorption
HCQ (1)			
AZM (11)	PE	Diosmectite (15)	Diminution de l'absorption
HCQ (2)			
LPV/r (2)			
AZM (1)	PE	Domperidone (1)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
AZM (8)	APC	Macrogol (8)	Augmentation de l'élimination
B – sang et organes hématopoïétiques			
AZM (1)	APC	Acenocoumarol (1)	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique
C – système cardiovasculaire			
AZM (4)	PE	Amiodarone (5)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
HCQ (1)	AD		
AZM (3)	PE	Digoxine (3)	Élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine
AZM (1)	PE	Disopyramide (1)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
AZM (1)	PE	Ivabradine (2)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.
LPV/r (1)	CI		Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine par diminution de son métabolisme par l'AZM
HCQ (1)	PE	Furosémide (1)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
HCQ (2)	PE	Acebutolol (2)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
HCQ (3)	PE	Bisoprolol (3)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
AZM (3)	PE	Sotalol (3)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
LPV/r (3)	PE	Amlodipine (3)	Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé
LPV/r (1)	PE	Diltiazem (1)	Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé
LPV/r (3)	PE	Nicardipine (3)	Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension, notamment chez le sujet âgé
AZM (16)	PE	Atorvastatine (21)	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine)
LPV/r (5)	AD		
AZM (5)	PE	Simvastatine (6)	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine)
LPV/r (1)	CI		
G – système génito-urinaire et hormones sexuelles			
LPV/r (1)	AD	Tamsulosine (1)	Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine par diminution de son métabolisme hépatique

Tableau 3 (Continued)

Médicament utilisé dans le SARS-CoV-2 (n)	Type d'interaction	Médicament (n)	Nature du risque et mécanisme d'action
H – hormones systémiques, hormones sexuelles exclues			
HCQ (6)	PE	Hydrocortisone (6)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
HCQ (3)	PE	Prednisone (4)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
LPV/r (1)	AD		
LPV/r (2)	PE	Levothyroxine (2)	Risque de baisse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes par augmentation de leur métabolisme hépatique par le ritonavir
J – anti-infectieux généraux à usage systémique			
HCQ (5)	PE	Azithromycine (5)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
HCQ (10)	AD	Spiramycine (10)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
HCQ (2)	AD	Sulfamethoxazole/	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
AZM (1)	PE	Trimethoprim (3)	
I – antinéoplasiques, immunomodulateurs			
LPV/r (1)	AD	Tacrolimus (1)	Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique
M – muscle et squelette			
LPV/r (2)	AD	Colchicine (4)	Augmentation des EI de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales
AZM (2)	CI		
N – système nerveux			
AZM (2)	PE	Chlorpromazine (2)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
AZM (4)	PE	Cyamemazine (4)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
AZM (2)	PE	Haloperidol (2)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
AZM (14)	PE	Hydroxyzine (14)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
LPV/r (4)	PE	Midazolam (4)	Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation
AZM (3)	PE	Escitalopram (3)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
N – antiparasitaires, insecticides			
AZM (3)	PE	Hydroxychloroquine (5)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
LPV/r (2)	PE		
V – divers			
AZM (2)	PE	Polystyrene sulfonate (2)	Diminution de l'absorption
AZM (2)	PE	Sevelamer carbonate (2)	Diminution de l'absorption

AD : association déconseillée ; APC : à prendre en compte ; AZM : azithromycine ; ; contre-indication (CI), HCQ : hydroxychloroquine ; IAM : interaction médicamenteuse ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; PE : précaution d'emploi.

Tableau 4 Effets indésirables médicamenteux imputés aux molécules utilisées dans le SARS-CoV-2 par le CRPV.
Adverse effects related to SARS-CoV-2 drugs by CRPV.

Médicament(s) imputé(s)	Sexe	Âge (années)	Comorbidités	IAM	Description des EI(s)	Score d'imputabilité intrinsèque des médicaments	Décision suite à la survenue de l'EI
Affections cardiaques HCQ/AZM	H	64	Cardiovasculaire Obésité	AD : amiodarone : augmentation du risque d'évènements cardiovasculaire	Allongement de l'espace QTc (formule de Fridericia) de 460 à 520 ms	HCQ : I1 ; AZM : I1 ; amiodarone : I2	Arrêt des médicaments
AZM	H	58	Maladie respiratoire chronique	Aucune	Allongement de l'espace QTc (formule de Fridericia) de 460 à 462 ms	AZM : I1	Poursuite du médicament
LPV/r	H	74	Obésité	Aucune	Allongement de l'espace QTc (formule de Fridericia) de 415 à 469 ms	LPV/r : I1	Arrêt du médicament
Affections du système nerveux AZM/LPV/r	H	68	Cardiovasculaire Cancer actif Greffe	AD : tacrolimus : augmentation très importante des concentrations sanguines de tacrolimus par inhibition de son métabolisme hépatique	Confusion sans désorientation temporospatial, sans déficit sensitivomoteur, obnubilation et refus de coopérer Insuffisance rénale aiguë Surdosage en tacrolimus	LPV/r : I1 ; tacrolimus : I2 LPV/r : I1 ; tacrolimus : I2	Arrêt des médicaments

Tableau 4 (Continued)

Médicament(s) imputé(s)	Sexe	Âge (années)	Comorbidités	IAM	Description des EI(s)	Score d'imputabilité intrinsèque des médicaments	Décision suite à la survenue de l'EI
Affections gastro-intestinales							
HCQ	F	45	Maladie respiratoire chronique Maladie auto-immune	Aucune	Nausées	HCQ : I1	Arrêt du médicament
Affections hépatobiliaires							
AZM	F	59	Obésité	Aucune	Cytolyse hépatique	AZM : I1	Arrêt du médicament
LPV/r	H	59	Maladie respiratoire chronique	Aucune	Cytolyse hépatique	LPV/r : I1	Arrêt des médicaments
AZM	F	39	Cardiovasculaire	Aucune	Cytolyse hépatique	AZM : I1	Poursuite du médicament
AZM	F	47	Cardiovasculaire	Aucune	Cytolyse hépatique	AZM : I1	Poursuite du médicament
LPV/r	F	54	ND	Aucune	Cytolyse hépatique	LPV/r : I1	Arrêt des médicaments

AD : association déconseillée ; AZM : azithromycine ; EI : effet indésirable ; F : femme ; HCQ : hydroxychloroquine ; H : homme ; I : Score d'imputabilité intrinsèque ; IAM : interaction médicamenteuse ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; ND : non déterminé.

tenu des profils de toxicité et des risques d'IAM connus des trois médicaments étudiés.

Concernant la survenue d'événements indésirables, 26 ont été recensés dans notre cohorte, soit un taux de survenue de 8,3 %. La moitié concernait des événements cardiovasculaires ($n = 12/26$; 46,2 %), soit un taux de 4,2 % rapporté à notre cohorte. Ces effets peuvent être expliqués par plusieurs facteurs. D'abord, il existe un effet lié à la maladie bien décrit, dans lequel l'état inflammatoire important augmente le risque d'arythmie cardiaque [25]. De plus, une part est liée à la thérapeutique avec l'utilisation de médicaments dont les toxicités cardiovasculaires sont connues. En comparaison à d'autres études chez des patients atteints de SARS-CoV-2, le taux d'événements cardiovasculaires a été plus faible, notamment concernant le taux de prolongation de l'intervalle QT corrigé [24]. Néanmoins, la stratégie thérapeutique médicamenteuse était différente dans ces dernières avec des patients traités principalement par l'association HCQ/AZM, contrairement à notre étude où le taux de patients ayant reçu une association de 2 ou 3 médicaments à visée anti-SARS-CoV-2 était de 7,7 %. Enfin, ces effets ont été anticipés, appuyés par un taux élevé de réalisation d'un ECG à l'instauration de ces médicaments (71,7 %). Cependant, notre mode d'inclusion n'a pas considéré les patients dont l'ECG était anormal à l'instauration du médicament et dont la thérapeutique d'intérêt aurait été réfutée pour cause d'un ECG anormal avant l'initiation d'un traitement médicamenteux. En dehors des événements cardiovasculaires, ont été rapportés des troubles hépatobiliaires ($n = 9$; 34,6 %), des troubles gastro-intestinaux ($n = 3$; 11,5 %), des troubles métaboliques ($n = 1$; 3,8 %) et un trouble neurologique ($n = 1$; 3,8 %).

Pour faire le lien entre les événements indésirables et la thérapeutique médicamenteuse, le CRPV a procédé à l'analyse de l'ensemble des 26 événements retrouvés. Au total, seuls 10 (38,5 %) ont été considérés comme possible-ment imputables aux traitements médicamenteux. Le taux de survenu de iatrogénie médicamenteuse liée aux médicaments utilisés dans le SARS-CoV-2 est donc de 3,2 % dans notre cohorte. Sur ces 10 EI, 3 étaient des EI cardiovasculaires impliquant des allongements du QTc. Le taux d'EI cardiaque sur l'ensemble de la cohorte est de 0,96 %, une donnée comparable à celle retrouvée dans une étude réalisée par l'ensemble des CRPV en France qui calculait un taux compris entre 0,77 % et 1,54 % [26,27].

En reprenant l'ensemble des CI, celles-ci n'ont donné lieu à aucun retentissement clinique chez les patients ; de même pour la majorité des AD (90,1 %). Une courte durée d'utilisation des médicaments utilisés dans le SARS-CoV-2 pourrait expliquer ces données.

Notre étude a été menée de manière rétrospective, avec toutes les limites que cette méthodologie comporte. Premièrement, le mode de recueil des EI comportant une recherche dans les dossiers médicaux peut aboutir à la sous-estimation de leur survenue, qu'ils soient médicamenteux ou non, lié à un manque de traçabilité dans les dossiers. D'autant plus que l'étude s'inscrit dans une période de forte activité hospitalière. Ensuite, les EI ont été collectés pendant la période d'hospitalisation des patients. Des EI survenant après la sortie d'hospitalisation n'a donc pas pu être recueillis, participant également à une sous-estimation potentielle du nombre d'EI. Par ailleurs, le manque de

connaissance de la physiopathologie du SARS-CoV-2 a complexifié l'analyse de l'imputabilité de la thérapeutique médicamenteuse. S'agissant de l'analyse des IAM, l'outil Thériaque® permet une analyse en comparant les médicaments 2 à 2, n'évaluant pas le risque d'association de plus de 2 médicaments. À titre d'exemple, certains patients étaient traités par 3 médicaments à risque cardiovasculaire et l'outil d'analyse Thériaque® peut dans ce cas sous-estimer le risque théorique engendré par ces associations. Enfin, l'analyse des IAM reposait sur des niveaux de contraintes du thésaurus des IAM de l'ANSM mais n'a pas fait l'objet d'une cotation de l'impact clinique potentielle chez les patients des IAM retrouvées.

Conclusion

Notre étude a montré un taux faible d'EI liés aux médicaments utilisés dans le SARS-CoV-2. Malgré un nombre important d'associations à risque d'IAM identifiées, seul 0,6 % des patients ont présenté une IAM avec retentissement clinique. Associés à une surveillance cardiaque adaptée, ces médicaments ont été bien tolérés chez les patients atteints de la COVID-19.

Contribution

Les auteurs ont contribué à parts égales.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] World Health Organization. Emergencies coronavirus press conference. World Health Organization; 2020 [<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>]. Consulté le 20 août 2020. Consulté le 20 août 2020].
- [2] Santé Publique France. Coronavirus (COVID-19). <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19>. [Consulté le 17 août 2020].
- [3] Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:2034–44.
- [4] Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:14408–13.
- [5] Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, et al. Evaluation of ebola virus inhibitors for drug repurposing. *ACS Infect Dis* 2015;1:317–26.
- [6] Nukoolkarn V, Lee VS, Malaisree M, Aruksakulwong O, Han-nongbua S. Molecular dynamic simulations analysis of ritonavir and lopinavir as SARS-CoV 3CL(pro) inhibitors. *J Theor Biol* 2008;254:861–7.

- [7] Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015;212:1904–13.
- [8] Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst MV. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:264–8.
- [9] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–71.
- [10] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72–3.
- [11] Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l’avis du 5 mars 2020); 2020 [<https://www.preventioninfection.fr/document/avis-relatif-aux-recommandations-therapeutiques-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19-complementaire-a-lavis-du-5-mars-2020/>]. Consulté le 20 août 2020].
- [12] Fridericia LS. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease, 1920. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:343–51.
- [13] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Thésaurus des interactions médicamenteuses; 2019 [[https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1#:~:text=Ce%20Thésaurus%20apporte%20aux%20professionnels,d’aide%20%3%A0%20la%20prescription](https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1#:~:text=Ce%20Thésaurus%20apporte%20aux%20professionnels,d’aide%20%3%A0%20la%20prescription.)]. Consulté le 27 août 2020].
- [14] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance; 2018 [<https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>]. Consulté le 27 août 2020].
- [15] Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: the French method and its successive updates. *Therapie* 2016;71:179–86.
- [16] Moore N, Berdaï D, Blin P, Droz C. Pharmacovigilance – The next chapter. *Therapie* 2019;74:557–67.
- [17] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574.
- [18] Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372–4.
- [19] Al-Salameh A, Lanoix J, Bennis Y, Andrejak C, Brochot E, Deschasse G, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;37:e3388.
- [20] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1195–9.
- [21] Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020;71:896–7.
- [22] Barison A, Aimo A, Castiglione V, Arzilli C, Lupón J, Codina P, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: les liaisons dangereuses. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1017–25.
- [23] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med* 2020;288:335–44.
- [24] Santé Publique France. Journée mondiale sans tabac. Quelle prévalence du tabagisme en France ? Qui sont les fumeurs ?; 2020 [<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2020/journee-mondiale-sans-tabac.-quelle-prevalence-du-tabagisme-en-france-qui-sont-les-fumeurs>]. Consulté le 14 octobre 2020].
- [25] Roden Dan M, Harrington Robert A, Poppas A, Russo Andrea M. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) treatment. *Circulation* 2020;141:e906–7.
- [26] Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon S, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020;5:831–40.
- [27] Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvullemin A, et al. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie* 2020;75:371–9.