

# Interactions médicamenteuses et traitement proposés et à l'essai dans le traitement COVID-19

Florian Lemaitre, Caroline Solas, Matthieu Grégoire, Laurence Lagarce, Laure Elens, Elisabeth Polard, Béatrice Saint-Salvi, Agnès Sommet, Michel Tod et Chantal Le Guellec on behalf of SFPT and IATDMCT

## 1. Introduction

Le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) a émergé à Wuhan, en Chine, à la fin de l'année 2019 (1). La population de patients la plus impactée par des formes sévères du COVID-19 regroupe les personnes âgées (> 65 ans) mais également les personnes plus jeunes vivant avec des comorbidités telles que l'obésité, l'hypertension artérielle ou encore le diabète de type 2 (2–4). Ces patients particulièrement fragiles bénéficient, pour la plupart, de traitements chroniques associant souvent plusieurs médicaments. En cas d'aggravation du COVID-19, une prise en charge en unité de réanimation est parfois nécessaire associant une intubation et une ventilation mécanique. Dans les formes les plus graves, des défaillances organiques multiples peuvent être observées (cardiaques, rénales, hépatiques, thromboses...) (5–7), dont la prise en charge résultera d'une polymédication importante (curares, benzodiazépines, opioïdes, anticoagulants, antagonistes calciques, glucocorticoïdes...). De nombreuses solutions thérapeutiques (plus de 300 essais cliniques) sont actuellement testées dans le COVID-19 à divers stade de la maladie (8). Certains de ces médicaments sont fortement susceptibles d'interagir avec les traitements chroniques mais également avec les traitements utilisés en réanimation. Ces interactions médicamenteuses résultent le plus souvent de leurs propriétés pharmacocinétiques (induction ou inhibition des isoenzymes des cytochromes P450 (CYP), compétition au niveau de l'élimination rénale...) mais également de leurs propriétés pharmacodynamiques (allongement du QT...). A ces interactions s'ajoutent une composante inflammatoire importante observée chez les patients COVID-19 qui peut modifier le comportement pharmacocinétique des médicaments utilisés (*down-regulation* des isoenzymes des CYP, défaillances d'organes, modification des concentrations sériques des protéines plasmatiques...) (9,10). Cette revue de la littérature a pour objectif de décrire les interactions médicamenteuses les plus à risque entre les médicaments candidats du COVID-19 et les médicaments utilisés chez ces patients.

## 2. Généralités sur la stratégie d'évaluation et de mitigation du risque d'interactions médicamenteuses

Le risque d'interaction médicamenteuse lors de l'introduction d'un traitement chez un patient recevant déjà un traitement chronique doit systématiquement être évalué. Une bonne connaissance du caractère substrat, inhibiteur ou inducteur des enzymes du métabolisme ou des transporteurs membranaires permet d'anticiper le risque d'augmentation ou de diminution de l'exposition de ces médicaments. L'amplitude de l'interaction peut être déterminée : 1/ à partir d'études d'interaction dédiées, le plus souvent selon un plan expérimental croisé entre les médicaments co-prescrits, 2/ à partir d'études rétrospectives ou de cas cliniques publiés dans la littérature scientifique et/ou 3/ par extrapolation *in-vitro in-vivo* à l'aide de méthodes de prédiction (11,12). L'importance de la variation de l'exposition, la relation concentration-effet ainsi que le caractère étroit de la marge thérapeutique permettent de préciser le risque et sa nature. Ces approches présentent néanmoins des limites. Ainsi, à titre d'exemple, les études d'interactions sont généralement conduites chez des volontaires sains et l'amplitude de l'interaction peut être différente dans la population d'intérêt ; la plupart de ces méthodes ne permettent pas non plus l'évaluation d'interactions multiples malgré les fréquentes situations de polymédication. Le recours au suivi thérapeutique pharmacologique peut alors permettre d'adapter individuellement les posologies afin de maîtriser l'effet des médicaments.

Le risque d'interaction pharmacodynamique repose sur l'additivité ou l'antagonisme d'effet des médicaments. La connaissance des mécanismes d'action des différents médicaments associés ainsi que de leurs profils de sécurité peut permettre d'anticiper le risque et d'orienter la surveillance du

traitement et/ou de proposer une alternative thérapeutique adaptée. La pharmacosurveillance post-commercialisation apporte des informations particulièrement utiles de ce point de vue.

### 3. Eléments pertinents pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des traitements du COVID-19

Les médicaments actuellement proposés dans le traitement du COVID-19 sont soit des médicaments déjà connus, mais dont le protocole d'utilisation diffère de leur prescription habituelle (drug repositioning/repurposing), soit des médicaments récents ou en évaluation pour lesquels peu de données sont encore disponibles. Leur positionnement définitif n'est actuellement pas bien connu mais ils pourraient chacun être utilisés à des stades différents de la maladie. Dans ce cas, ils pourraient être co-prescrits soit avec les traitements chroniques du patient, soit avec des traitements instaurés à la phase aiguë de la maladie, au cours d'une hospitalisation, parfois en réanimation. Ainsi, il est important de prendre en considération non seulement leur pharmacocinétique et/ou leur pharmacodynamie mais également l'impact que cela peut avoir dans ces différents contextes, auxquels s'ajoutent un état inflammatoire parfois majeur et, dans certains cas, des modalités d'administration particulières (sonde gastrique, comprimés écrasés...).

#### **Hydroxychloroquine**

Le mécanisme antiviral de l'hydroxychloroquine est mal connu. Elle agirait en inhibant l'entrée pH-dépendante de certains virus dans les cellules hôtes, ou en bloquant la réplication de virus enveloppés en inhibant la glycosylation de protéines d'enveloppe (13). Elle possède par ailleurs une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice en régulant la production de TNF $\alpha$ , d'interféron et autres cytokines. Par son effet inhibiteur sur les canaux potassiques hERG, elle peut entraîner un allongement du QT (13,14).

Sur le plan pharmacocinétique, elle s'accumule dans les érythrocytes avec un ratio sang/plasma variable (estimé à  $7,2 \pm 4,2$  à l'état d'équilibre, probablement plus faible en début de traitement), son volume de distribution est élevé traduisant une distribution tissulaire importante. Le métabolisme est hépatique mais n'a pas été précisément caractérisé, l'implication des CYP 3A4/5, 2D6 et 2C8 étant extrapolée à partir des données de la chloroquine. Sa demi-vie d'élimination est estimée à plus de 40 jours. Ainsi, l'état d'équilibre des concentrations n'est théoriquement atteint qu'après plusieurs mois de traitement et non après 10 jours tel qu'actuellement utilisé pour le COVID-19 même si l'utilisation d'une dose de charge peut permettre de partiellement surmonter cette difficulté. Cette complexité dans le schéma posologique majore la variabilité pharmacocinétique et rend difficile l'interprétation de l'impact des interactions pharmacocinétiques.

Le risque principal d'interaction est néanmoins d'ordre pharmacodynamique, en lien avec son effet sur le QT.

#### **Inhibiteurs de l'ARN polymérase virale : remdesivir et favipiravir**

Le favipiravir et le remdesivir sont 2 pro-médicaments actifs après phosphoribosylation au niveau intracellulaire.

Le métabolisme hépatique du favipiravir est important, majoritairement médié par l'aldéhyde oxydase mais il n'est pas substrat des CYP. Son exposition peut être augmentée dans la population asiatique, du fait d'un polymorphisme génétique sur l'aldéhyde oxydase. Son élimination est majoritairement rénale sous forme de métabolites (82-92%). C'est un inhibiteur faible de plusieurs voies métaboliques et de transport mais seul son effet sur le CYP2C8 peut avoir un retentissement clinique et nécessite une précaution avec les substrats dont l'exposition peut être augmentée. Le risque d'allongement du QT avec le favipiravir est considéré comme faible (15) mais une surveillance régulière est nécessaire en cas d'association avec d'autres médicaments allongeant le QT.

Le remdesivir, administré sous forme de pro-médicament, est rapidement métabolisé par une hydrolase en un dérivé nucleoside monophosphate qui pénètre dans la cellule cible et y subit une activation en dérivé triphosphorylé. La demi-vie plasmatique du remdesivir est courte (~1h) tandis que celle de son métabolite phosphorylé intracellulaire est longue (~35h) (16). D'après les études menées *in vitro*, le remdesivir est substrat et inducteur *in vitro* de plusieurs CYP et transporteurs (15). Au vu des données disponibles sur le potentiel inducteur et/ou inhibiteur de ses métabolites plasmatiques

aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue à ce jour. De même, le remdesivir étant métabolisé très rapidement, son exposition est limitée et par conséquent peu d'interactions significatives sont attendues in vivo. Seuls les inducteurs enzymatiques puissants sont susceptibles de diminuer significativement son exposition et ne sont donc pas recommandés. Néanmoins, l'impact d'un inducteur puissant sur la concentration du métabolite actif intracellulaire n'est pas connu à ce jour.

### **Inhibiteurs de protéase du VIH : Lopinavir/ritonavir**

Le lopinavir est un inhibiteur des protéases du VIH-1 et 2, conduisant à la production de virions immatures, non-infectieux, par inhibition du clivage des polyprotéines virales. Le ritonavir est associé au lopinavir en tant que « booster » pharmacocinétique de par son effet inhibiteur puissant du CYP3A4. Le lopinavir est caractérisé par une grande variabilité pharmacocinétique, lié à un effet de premier passage hépatique important dépendant des CYP, associé à une courte demi-vie (5 à 6 h). Le lopinavir et le ritonavir ont un effet inducteur enzymatique mais sont surtout des substrats et inhibiteurs du CYP3A4, de la P-glycoprotéine (P-gp) et des transporteurs BCRP et OATP1B1 (17). A ce titre, ils sont responsables de nombreuses interactions médicamenteuses en majorant le plus souvent l'exposition et la toxicité des médicaments co-administrés ce qui doit rendre extrêmement prudente leur utilisation chez des patients fragiles et polymédiqués (15). Des troubles de conduction et de repolarisation ont été observés chez les patients traités, ce qui doit conduire à la prudence en cas d'association à des médicaments connus pour allonger le PR ou le QT.

### **Inhibiteurs de l'interleukine 6 (IL-6) : tocilizumab et sarilumab**

Le tocilizumab et le sarilumab sont des anticorps (Ac) monoclonaux qui se fixent sur les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 et inhibent ses effets. Ils sont principalement indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde mais également, pour le tocilizumab, dans le syndrome sévère de relargage des cytokines induit par les CAR-T cells.

Leur demi-vie étant longue (jusqu'à 16 jours pour le tocilizumab), l'état d'équilibre n'est donc pas atteint après 1 ou 2 administrations.

Bien que non encore étudiés dans le contexte particulier de l'infection à COVID-19, il est connu que l'expression et l'activité des isoenzymes hépatiques des CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 est réduite par certaines cytokines et notamment l'IL-6. Ainsi, il n'est pas exclu que les Ac anti-IL6 puissent restaurer l'activité de ces isoenzymes et ainsi moduler le métabolisme des substrats de ces CYP (18,19).

### **Azithromycine**

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides qui agit par inhibition de la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité ribosomale 50 S (20). Cet antibiotique est utilisé dans le COVID-19 pour couvrir le risque de surinfection bactérienne. L'azithromycine pourrait également avoir une activité immunomodulatrice en augmentant l'expression des interféron  $\beta$  et  $\lambda$  lors d'une infection virale respiratoire et en réduisant modérément la production de TNF $\alpha$  (21).

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme avec une forte affinité tissulaire et une accumulation dans les phagocytes. Elle est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines et sa demi-vie est longue, entre 2 et 4 jours. Elle est un inhibiteur faible du CYP3A4 pour lequel peu ou pas d'interactions cliniquement significatives sont attendues. Le risque d'interaction en cas de co-prescription n'est donc pas d'ordre pharmacocinétique mais pharmacodynamique en lien avec son effet sur l'allongement du QT ce qui incite à la prudence en cas d'association avec d'autres molécules allongeant le QT comme l'hydroxychloroquine.

4. Evaluation et prise en charge du risque d'interactions médicamenteuses selon le contexte clinique

#### **a. Médicaments antipyrétiques et antalgiques**

Dans le COVID-19, le traitement antipyrétique de référence est le paracétamol. En raison de la toxicité hépatique de son métabolite, il convient d'être prudent en cas d'association avec d'autres médicaments hépatotoxiques comme le lopinavir. En cas d'association au favipiravir la dose journalière de paracétamol ne doit pas excéder 3 g en raison d'une augmentation, bien que modeste, de son exposition (15).

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'aspirine à dose antalgique ou antipyrétique dans le traitement des symptômes du COVID-19 n'est pas recommandée compte tenu d'un faisceau d'arguments cliniques et scientifiques en faveur du risque majoré d'aggravation d'infections bactériennes aux conséquences graves (13).

Les antalgiques opiacés sont le plus souvent métabolisés par plusieurs voies et forment, pour beaucoup d'entre eux, des métabolites actifs.

- Le tramadol est métabolisé par les CYP3A4 et 2D6 en plusieurs métabolites dont l'un, produit du CYP2D6, est beaucoup plus actif que la molécule mère (22).
- La codéine, inactive par elle-même, est métabolisée par les CYP3A4 et 2D6. Ses métabolites actifs (principalement la morphine produite via le CYP2D6) sont ensuite glucuroconjugés en métabolites dont la morphine 6-glucuronide active (23).
- L'oxycodone est principalement métabolisée par le CYP3A4 en métabolites inactifs (24).
- La morphine est métabolisée en métabolite inactif par le CYP3A4, puis par glucuroconjugaison en plusieurs métabolites dont l'un, la morphine-6-glucuronide, est actif (23).

Ainsi, les conséquences de l'inhibition ou de l'induction d'une voie métabolique particulière dépendront de l'existence de voies métaboliques alternatives à même de compenser l'interaction et de la nature des métabolites impactés (cf tableau 1). Les conséquences des interactions impactant simultanément plusieurs voies métaboliques (ex. inhibition du CYP3A4 et du CYP2D6 par le lopinavir/ritonavir) sont difficiles à prévoir et les études n'ont pas toujours été menées. En cas d'administration d'opiacés avec l'association lopinavir/ritonavir une surveillance attentive des patients est recommandée afin de rechercher tout signe de surdosage ou d'inefficacité et adapter le traitement antalgique si nécessaire.

La solution buvable de Kaletra® contenant de l'alcool (42,4%), elle peut majorer l'effet sédatif des opiacés.

## **b. Pathologies cardiovasculaires**

### **Anticoagulants et antiagrégants**

Le risque thromboembolique est élevé chez les patients COVID-19 et des recommandations spécifiques ont été émises conjointement par le GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire) et le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose). L'usage des héparines de bas poids moléculaires ou non fractionnées, selon les situations, est préconisé. Les antivitamines K et les anticoagulants oraux directs sont déconseillés. Ils doivent être arrêtés et relayés par une héparine. Les héparines, fractionnées ou non, ne sont pas susceptibles de donner des interactions avec les traitements du COVID-19 (25).

Le maintien de l'aspirine à dose antiagrégante est recommandé tant que l'état du patient le permet. Cependant l'utilisation concomitante du clopidogrel (un promédicament activé par les CYP450) avec un inhibiteur enzymatique tel que le lopinavir/r risque de diminuer l'efficacité antiagrégante et son remplacement par un autre médicament est souhaitable (26).

### **Hypolipémiants**

Les statines sont très largement utilisées en première intention chez les patients ayant une dyslipidémie. Sur le plan pharmacodynamique, il existe deux interactions possibles avec le lopinavir/r, lequel entraîne une dyslipidémie en cas d'exposition élevée ( $C_{min} > 8 \mu\text{g/mL}$ ) et qui est fréquemment responsable de myalgies et d'élévation des CPK. Ces interactions pourraient théoriquement diminuer l'efficacité et affecter le profil de sécurité des statines. Compte-tenu de la courte durée du traitement par lopinavir/r chez les patients COVID-19, seule la majoration de la toxicité musculaire pourrait être

un problème. Une surveillance biologique est nécessaire, et la posologie de la statine sera diminuée en cas d'élévation de l'activité CPK. L'interruption pendant la durée du traitement peut également être discutée. Sur le plan pharmacocinétique, les statines sont des substrats à des degrés divers du CYP3A4, de la BCRP, d'OATP1B1 qui sont inhibés par le ritonavir. La statine la plus impactée par le ritonavir est la simvastatine, alors que la pravastatine est la moins sujette à interaction (27). D'un point de vue pratique, il vaudra mieux utiliser la pravastatine chez les patients COVID-19 traités par lopinavir/r.

### **Antihypertenseurs**

Les IEC, les sartans et les diurétiques ne sont pas visés par des interactions pharmacocinétiques significatives.

Les inhibiteurs calciques de la série des dihydropyridines, métabolisées par le CYP3A4, peuvent subir une augmentation importante de leur concentration avec le lopinavir/r, surtout la felodipine (ratio d'AUC ( $R_{auc}$ ) = 7) et la nifedipine ( $R_{auc}$  = 3,5). L'amlodipine donne une interaction un peu plus faible ( $R_{auc}$  = 2,7) et pourrait être administrée un jour sur deux si le maintien d'un inhibiteur calcique est obligatoire. Les données avec les autres inhibiteurs calciques sont trop fragmentaires pour savoir s'il existe un produit moins à risque qu'un autre dans cette classe.

Les bêta-bloquants, souvent métabolisés par le CYP2D6 à des degrés divers, voient leurs concentrations augmentées par le lopinavir/r et par l'hydroxychloroquine. L'augmentation de concentration avec l'hydroxychloroquine n'est jamais supérieure à un facteur 2, et n'est donc pas très préoccupante. L'augmentation peut être plus prononcée avec le lopinavir/r, qui est un inhibiteur plus puissant du CYP2D6. En particulier, le rapport d'AUC est de 3,4 avec le métoprolol, avec un risque d'arythmie, voire d'arrêt cardiaque (28). Cette association est contre-indiquée. Le risque d'association entre un bêtabloquant bradycardisant et un médicament allongeant le QT ne doit également pas être méconnu.

### **Insuffisance cardiaque**

L'éplérenone est fortement métabolisée par le CYP3A4. A ce titre, elle voit son exposition augmenter d'un facteur 4,6 en présence de lopinavir/r. L'interaction avec la spironolactone est probablement faible, mais non documentée. Le remplacement de l'éplérenone par la spironolactone est une option à envisager.

### **Angor**

Les dérivés nitrés ne sont pas susceptibles de subir une interaction pharmacocinétique avec le lopinavir/r ou l'hydroxychloroquine. En revanche, l'ivabradine, largement éliminée par la voie du CYP3A4, subit une forte interaction en présence de lopinavir/r : le rapport d'AUC est de l'ordre de 6,7. Compte-tenu du risque de bradycardie majeure, cette association est contre-indiquée. Un bêtabloquant faiblement métabolisés (aténolol) ou l'amlodipine (à demi-dose dans le contexte précis de cette interaction) restent des alternatives plus avantageuses même hors contexte d'interaction.

### **Anti-arythmiques**

Les anti-arythmiques de classe 1 de Vaughan-Williams (inhibiteurs du canal sodique) sont souvent métabolisés par le CYP2D6. Parmi ceux-ci la quinidine et la propafénone voient leurs concentrations augmenter d'un facteur 1,6-1,7 en présence de lopinavir/r, ce qui, pour des produits à marge thérapeutique aussi étroite, peut entraîner des troubles cardiaques. Au minimum, une surveillance de l'ECG sera nécessaire. En cas d'altération de l'ECG, une réduction de dose de 50% de l'anti-arythmique devrait permettre de retrouver des concentrations dans la zone thérapeutique. Alternativement, le dosage plasmatique sera utile pour ajuster la posologie.

Les antiarythmiques de classe 3 (inhibiteurs du canal potassique) sont contre-indiqués en association avec le lopinavir/r. En effet, l'amiodarone est métabolisée par les CYP3A4 et CYP2C8, et ses métabolites actifs par le CYP3A4. Leurs concentration sont augmentées et des cas de torsades de pointes en cas d'association avec les inhibiteurs de protéase ont été rapportées (29). La dronedarone subit une interaction particulièrement forte avec le lopinavir/r ( $R_{auc}$  = 16,8) avec lequel elle est contre-indiquée.

Les concentrations de digoxine peuvent être doublées en présence de ritonavir, par inhibition de la P-gp. Un suivi thérapeutique et une adaptation de posologie sont nécessaires (30).

### **Diabète**

L'infection par le SARS-Cov2 se traduit éventuellement par une hypoglycémie, laquelle peut être aggravée par l'hydroxychloroquine, tandis que le lopinavir/r peut induire une hyperglycémie. Au total, le contrôle glycémique des diabétiques doit être renforcé et le traitement adapté si nécessaire.

L'insuline et la metformine ne subissent pas d'interaction pharmacocinétique avec le lopinavir/r. En revanche, les sulfamides hypoglycémisants sont des substrats du CYP2C9, qui est induit par le ritonavir. Les concentrations de gliclazide peuvent diminuer de moitié. Le glimépiride est moins impacté et pourrait être préféré. Le risque est néanmoins faible pour un traitement court et l'hyperglycémie induite n'aura pas nécessairement de retentissement clinique.

Les gliptines sont des substrats du CYP3A4 et leurs concentrations sont augmentées par le lopinavir/r (par exemple, d'un facteur 2,6 pour la saxagliptine). Par ailleurs, la sitagliptine peut entraîner une pneumopathie interstitielle et augmente le taux d'infections (11 à 14% vs 7 % sous placebo) (31,32), deux effets indésirables qui risquent d'être majorés par l'interaction avec le lopinavir/r. L'usage de cette classe thérapeutique chez les patients Covid19 est donc à évaluer au cas par cas.

## **c. Pathologies infectieuses**

### **VII**

La prise en charge d'une personne vivant avec le VIH atteinte du COVID-19 doit tenir compte des interactions entre les antirétroviraux - notamment les associations comportant des boosters pharmacocinétiques comme le cobicistat ou le ritonavir - et les médicaments utilisés vis-à-vis du COVID-19. Il n'y a pas d'indication à modifier un traitement antirétroviral dans le but d'introduire du lopinavir. Il existe un risque de surexposition en hydroxychloroquine, et donc d'allongement du QT, en cas d'association avec du ritonavir ou du cobicistat. La rilpivirine peut également allonger le QT et son association à l'hydroxychloroquine ou au lopinavir semble hasardeuse en l'absence d'étude solide (33). S'il apparaît inutile d'associer le lopinavir boosté au ritonavir à un autre inhibiteur de la protéase du VIH, son association à d'autres classes d'antirétroviraux doit faire l'objet d'une surveillance étroite et d'un suivi thérapeutique pharmacologique de ces médicaments qui sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques être modifiées même si le risque est modéré. Pour le maraviroc, une adaptation de posologie est d'ailleurs recommandée par le RCP (34). Le lopinavir ne modifie pas significativement l'exposition au dolutégravir ou au raltégravir mais son association avec le bictégravir n'est pas recommandée en l'absence de données (35,36). A l'inverse, certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse comme la névirapine, l'efavirenz et l'étravirine peuvent diminuer l'exposition au lopinavir ou à l'hydroxychloroquine par l'induction du CYP3A4 (37). Concernant le remdesivir, aucune donnée d'interaction avec les antirétroviraux n'est actuellement disponible mais sa proximité structurale avec le ténofovir (analogue de l'adénosine) peut faire suspecter une compétition au niveau de la phosphorylation ou de l'élimination tubulaire et invite à la prudence (38). En cas de doute sur une interaction défavorable, un arrêt des antirétroviraux est possible pendant quelques jours si la situation clinique vis-à-vis du COVID-19 est critique et justifie la mise en place de traitements considérés comme nécessaires dans le contexte. Enfin, en cas d'impossibilité d'assurer la continuité du traitement antirétroviral *per os* (e.g. assistance respiratoire), il peut être nécessaire de le modifier pour utiliser une molécule et/ou une forme galénique permettant l'administration par sonde nasogastrique en garantissant le maintien d'une bonne biodisponibilité (15).

### **Hépatite virale B et C**

L'initiation d'un traitement n'est évidemment pas indiqué dans le contexte d'une infection en cours, néanmoins, il est possible que des patients sous antiviraux s'infectent et nécessitent un traitement du COVID-19. Le traitement de l'hépatite C repose principalement sur l'utilisation de trois thérapeutiques antivirales d'action directe. Il s'agit des associations sofosbuvir/velpatasvir, glécaprévir/pibrentasvir et

sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (ou éventuellement sofosbuvir associé au glécaprèvir/pibrentasvir) en cas d'échec préalable.

Au plan pharmacodynamique, le sofosbuvir a été impliqué dans la survenue de bradycardies parfois brutales et son association avec l'hydroxychloroquine doit être très prudente et nécessite une surveillance rapprochée par ECG et de la kaliémie (39).

Au niveau pharmacocinétique, le risque d'interaction avec le remdesivir apparaît faible. Par inhibition de l'OATP1B1, du CYP3A4 et de la P-gp, le lopinavir/ritonavir risque d'entraîner une augmentation de l'exposition au voxilaprèvir (avec le darunavir/ritonavir, l'exposition au voxilaprèvir est par exemple multipliée par 2,4) et l'association de ces médicaments n'est pas recommandée (40). L'association avec le glécaprèvir/pibrentasvir n'est également pas recommandée car augmentant de manière importante l'exposition des antiviraux d'action directe (x 4.5 pour le glécaprèvir) (41). Le voxilaprèvir pourrait inhiber le CYP3A4 intestinal et impacter l'exposition des patients co-traités par hydroxychloroquine (40). Le glécaprèvir/pibrentasvir pourrait également faiblement inhiber le CYP3A4 et provoquer une accumulation d'hydroxychloroquine. Dans ces deux cas, un suivi thérapeutique pharmacologique de l'hydroxychloroquine et une surveillance par ECG semblent indiqués (42).

Les interactions avec les traitements de l'hépatite B sont peu nombreuses. Citons l'interaction théorique qui existe entre remdesivir et tenofovir disoproxil, tous deux analogues de l'adénosine qui pourraient entrer en compétition (43). Par ailleurs, le profil de sécurité de ces médicaments fait apparaître des effets indésirables rénaux et une surveillance accrue devra être envisagée en cas d'association. Le lopinavir/ritonavir peut entraîner une augmentation de l'exposition du ténofovir nécessitant également une surveillance rénale (17).

## **Tuberculose**

A nouveau, l'initiation d'un traitement antituberculeux n'est pas indiquée chez un patient traité pour COVID-19. En revanche, la maladie peut se déclarer chez des patients en cours de traitement pour la tuberculose. La stratégie de traitement de la tuberculose fait appel, en première intention, à des quadrithérapies dont le médicament de base est la rifampicine, inducteur enzymatique puissant bien connu. De ce fait, de nombreuses interactions sont à craindre avec les médicaments utilisés dans le COVID-19 (cf tableau 1). L'utilisation de rifampicine nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique avec le lopinavir et l'hydroxychloroquine (14,17). De manière identique, l'exposition au remdesivir est fortement diminuée par la rifampicine et la co-administration n'est pas recommandée. La persistance de l'induction enzymatique par la rifampicine même après l'arrêt rend très difficile la perspective d'utilisation de ces médicaments chez les patients déjà sous quadrithérapie antituberculeuse.

L'amplitude des interactions avec la rifabutine est moindre. En cas d'association, un suivi thérapeutique pharmacologique des concentrations pour l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir paraît indispensable. L'effet réciproque du lopinavir/ritonavir est bien documenté et impose une diminution de la posologie de la rifabutine à 150 mg 3 fois par semaine (17).

Au plan pharmacodynamique, l'addition des effets torsadogènes entre hydroxychloroquine et les antituberculeux allongeant le QT est à prendre en compte. L'association de l'hydroxychloroquine avec la moxifloxacine, le delamanide et la bédaquiline ne doit se faire qu'en l'absence d'alternative et uniquement sous couvert d'une surveillance cardiaque et électrolytique stricte. Une surveillance du bilan hépatique est également indiquée avec les médicaments potentiellement hépatotoxiques. En raison de la possibilité d'effets indésirables oculaires avec les deux médicaments, l'association hydroxychloroquine - éthambutol devra également se faire avec prudence. Enfin, la possible toxicité rénale cumulative entre remdesivir et amikacine impose une surveillance rapprochée de la fonction rénale.

Au plan pharmacocinétique, l'association d'antituberculeux substrats du CYP3A4 (bédaquiline et delamanide) avec le lopinavir/ritonavir doit se faire avec prudence. L'association semble particulièrement à risque avec la bédaquiline dont l'exposition peut plus que doubler (44). Un suivi thérapeutique pharmacologique de ces anti-tuberculeux peut permettre d'adapter les doses et une surveillance du risque d'allongement de l'espace QT est indiquée.

#### **d. Pathologies cancéreuses : Cytotoxiques, thérapie ciblées**

Les patients atteints de cancer représentent une population particulièrement fragile en partie liée au sur-risque infectieux, aux comorbidités associées et à l'action immunosuppressive de certains agents anticancéreux. C'est pourquoi la prise en charge d'une infection à SARS-COV-2 chez un patient présentant une pathologie cancéreuse qu'elle soit déjà traitée ou pas, requerra plusieurs précautions. Tout d'abord, la question de la prise en charge thérapeutique spécifique du cancer sera à discuter en fonction du stade de la maladie, du pronostic vital et de la balance bénéfice-risque. Si la question ne se pose pas chez les patients COVID-19 admis en réanimation chez qui le traitement anticancéreux sera évidemment proscrit, le choix de démarrer une chimiothérapie hautement cytotoxique chez un patient ambulatoire, devra probablement être aussi évité pour éviter le développement de l'infection virale.

Concernant les thérapies ciblées, bien que leur avènement ait considérablement amélioré la prise en charge des patients atteints de cancer, ces molécules ne sont pas dénuées de toxicité ni d'interactions médicamenteuses, que ce soit d'origine pharmacocinétique ou pharmacodynamique (45,46). Avant tout, il faudra là encore éviter chez les patients COVID-19, les molécules ayant une action fortement immunosuppressive ou potentialisant le risque infectieux. Par conséquent, leur prescription ou le maintien d'un traitement en cours devra être réévalué en cas d'infection à SARS-CoV-2.

Concernant les interactions, il faudra faire particulièrement attention aux effets indésirables additifs, notamment sur l'allongement de l'intervalle QT, observés avec certains inhibiteurs des protéines kinases et les traitements antiviraux du COVID-19 (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir). On peut également observer des toxicités additives au niveau hépatique (par exemple : cytolyse, cholestase, pancréatite), avec notamment le lopinavir, le favipiravir, le remdesivir, ou le tocilizumab ou au niveau rénal (risque d'IRA) avec le lopinavir/r et le remdesivir.

Par ailleurs, ces thérapies ciblées, que ce soient les inhibiteurs de protéines kinases, l'immunothérapie ou l'hormonothérapie, sont pour beaucoup fortement métabolisées par le foie, et donc souvent substrats du CYP3A4 ou d'autres isoformes et des UGT. Ils sont également éliminés par le biais de transporteurs notamment rénaux pouvant donner lieu à des phénomènes de compétition (47). Ainsi, il existe un risque d'interaction pharmacocinétique avec certains traitements du COVID-19 comme le lopinavir/ritonavir ou le favipiravir ou encore le tocilizumab qui comme décrit précédemment (cf. chapitre 3), modulerait l'activité de certains CYP par son effet inhibiteur de l'IL-6. Ces interactions pourront conduire soit à une augmentation de l'exposition des anticancéreux majorant leurs effets toxiques soit à une diminution de leur concentration plasmatique exposant alors le patient à un risque d'échec thérapeutique.

Ces thérapies ciblées sont non seulement victimes mais peuvent aussi être à l'origine d'interactions. En effet, nombre d'entre eux possèdent des effets inhibiteurs (ex : crizotinib, lapatinib, vémurafénib) et/ou inducteurs (ex : dabrafénib, enzalutamide) sur le CYP3A4, plus rarement sur d'autres isoformes, les UGT ou certains transporteurs et peuvent ainsi modifier la biodisponibilité ou l'élimination des antiviraux, tels que le lopinavir/r, le favipiravir, l'hydroxychloroquine ou le remdesivir.

Le degré de l'interaction et sa pertinence clinique dépendra bien entendu de la durée de co-administration, des posologies utilisées ou encore de la présence d'insuffisance d'organes ou d'autres co-médications et devra être évalué au préalable. Une surveillance clinique et/ou biologique associée ou non à un suivi thérapeutique pharmacologique des différents traitements pourra être proposée pour optimiser cette prise en charge.

#### **e. Transplantation d'organes et maladies auto-immunes**

Les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus et ciclosporine) ainsi que les inhibiteurs de m-TOR (everolimus et sirolimus) peuvent provoquer des allongements du QT (48). L'apparition de troubles du rythme en particulier lors de leur association avec l'hydroxychloroquine devra donc être surveillée. Des augmentations de l'exposition en hydroxychloroquine avec la ciclosporine sont rapportées dans le résumé des caractéristiques du produit et un effet similaire est attendu avec l'everolimus (14,49). Une interaction réciproque par inhibition pourrait également s'observer avec la ciclosporine ainsi qu'avec le

tacrolimus et les inhibiteurs de m-TOR nécessitant un suivi thérapeutique pharmacologique des concentrations d'hydroxychloroquine et de ces immunosuppresseurs.

Les interactions médicamenteuses entre immunosuppresseurs et lopinavir/ritonavir sont bien connues de par notre expérience des interactions médicamenteuses dans le traitement du VIH chez des patients transplantés. En raison de la forte inhibition par le lopinavir/r du CYP3A et des transporteurs OATP1B1 et 1B3, son association avec les immunosuppresseurs nécessite une diminution drastique de la posologie de ces derniers (jusqu'à parfois 140 fois avec le tacrolimus) afin de prévenir le risque de néphro- et de neurotoxicité associée à leur accumulation (50). La posologie de 0,5 mg par semaine ou 0,2 mg tous les 3 jours peuvent être initialement proposées pour le tacrolimus et de 25 mg par jour ou tous les deux jours pour la ciclosporine (51). En complément, un suivi thérapeutique rapproché des immunosuppresseurs est indispensable et l'évaluation de l'aire sous la courbe des concentrations (AUC) devrait être considérée au vu du risque de modification du profil pharmacocinétique (un aplatissement de la courbe pharmacocinétique a été décrite dans ce cas) (52). Des modifications similaires sont attendues avec les inhibiteurs de m-TOR et une diminution de la posologie du sirolimus à 0,2 mg par semaine est indiquée. L'adaptation subséquente de la posologie par suivi thérapeutique est là encore indispensable (53). Le lopinavir/ritonavir pourrait également diminuer l'exposition de l'acide mycophénolique par inhibition de son cycle entéro-hépatique. En l'absence d'étude d'interaction, le suivi thérapeutique pharmacologique par mesure de l'AUC d'acide mycophénolique peut permettre l'adaptation du traitement. Si l'initiation d'un traitement par corticoïdes n'est pas indiquée chez le patient infecté par le SARS-CoV-2, a minima à la phase de virémie de l'infection, une attitude conservatrice est recommandée chez le patient déjà traité et un maintien des corticoïdes à faibles doses est préconisé. Le métabolisme des corticoïdes est diminué par le lopinavir/ritonavir et une surveillance clinique et biologique est requise. Une légère diminution de posologie peut également être considérée (54).

Aucune interaction significative n'est attendue entre remdesivir ou favipiravir et immunosuppresseurs. L'utilisation du tocilizumab ou d'autres médicaments anti-inflammatoires puissants à la phase de tempête cytokinique peut entraîner une levée de l'inhibition du métabolisme, induite par les cytokines inflammatoires. Le suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs, notamment les substrats forts des CYP, est alors un outil indispensable à l'adaptation dynamique des posologies à mesure que le syndrome inflammatoire évolue (55).

## **f. Pathologies neuropsychiatriques**

Dans la sphère neuropsychiatrique, le médicament le plus à risque d'interaction est l'hydroxychloroquine, en raison de son potentiel torsadogène. L'hydroxychloroquine fait l'objet d'une association déconseillée, et non d'une contre-indication, avec la plupart des médicaments ayant ce potentiel.

L'arrêt du tabac inhérent, sinon à la pathologie, du moins à l'hospitalisation, peut aussi être à l'origine d'interactions médicamenteuses inattendues.

- **Dépression**

Le citalopram augmente le QT de façon dose-dépendante, de 7 ms à 20 mg, de 10 ms à 40 mg (56). Même modeste, cette augmentation constitue un facteur de risque dans la survenue de torsades de pointes. Une décision européenne a contre-indiqué l'utilisation du citalopram (et de son isomère l'escitalopram) avec tout autre médicament potentiellement torsadogène, incluant par conséquent l'hydroxychloroquine.

La contre-indication européenne étant une décision plus contraignante que l'association déconseillée figurant dans le RCP français, le citalopram et l'escitalopram ne doivent pas être associés à l'hydroxychloroquine. Cette décision n'est pas gênante dans le contexte du COVID-19. La durée de traitement préconisée pour l'hydroxychloroquine étant de 10 jours au maximum, il est licite de penser que l'interruption de l'antidépresseur sur une durée brève n'expose pas au risque de recrudescence de la dépression. Le switch vers un autre antidépresseur ISRS reste possible, si le prescripteur (ou le

patient) le juge nécessaire, puisque l'effet pharmacodynamique se substitue de façon immédiate à celui de l'ISRS qui précède, en dépit de l'absence d'équilibre pharmacocinétique du nouvel antidépresseur.

- Anxiété

L'hydroxyzine est un antihistaminique fréquemment utilisé en psychiatrie et en gériatrie pour ses propriétés sédatives et anxiolytiques, en remplacement des benzodiazépines. Elle a été impliquée dans des cas de torsade de pointes avec facteurs favorisants et considérée comme torsadogène au niveau européen (57). Elle est de facto contre-indiquée avec l'hydroxychloroquine. Elle ne provoque pas de syndrome de sevrage, ce qui rend plus aisée son interruption si un traitement par l'hydroxychloroquine est instauré. Un autre anxiolytique pourra être proposé, si besoin.

- Psychose

La plupart des neuroleptiques conventionnels (halopéridol, cyamémazine, pimozide...) ont un potentiel torsadogène documenté, mais leur association reste possible, au niveau déconseillé, avec les autres médicaments torsadogènes (58). Leur association à l'hydroxychloroquine devrait être maintenue, la suspension d'un neuroleptique, même pour 10 jours, étant à éviter chez un patient psychotique.

La clozapine, indiquée dans les psychoses réfractaires, est de maniement délicat. Elle le devient encore plus en cas de COVID-19. En effet, elle est métabolisée par le CYP1A2. Or les patients sous clozapine sont souvent fumeurs. L'inhalation d'hydrocarbures polycycliques (goudrons) induit ce CYP. La dose de clozapine à l'équilibre est donc plus élevée que chez un non fumeur (59,60). Les patients hospitalisés pour COVID-19 cessent d'être exposés à la fumée de tabac de façon soudaine. L'induction enzymatique du CYP1A2 se réduit dans la semaine qui suit, pour retrouver un niveau basal au bout de deux semaines. Si le traitement antipsychotique a été poursuivi à la même dose, le risque est un surdosage en clozapine. Chez ces patients, il faut renforcer avant tout la surveillance hématologique (NFS). Le suivi thérapeutique pharmacologique va permettre d'ajuster la dose de clozapine. Ce risque existe quel que soit le traitement utilisé.

- Toxicodépendance

Le même raisonnement peut s'appliquer à la méthadone, avec des patients souvent fumeurs là aussi. La méthadone a une cardiotoxicité dose-dépendante à type de torsade de pointes (61). Elle est donc déconseillée avec l'hydroxychloroquine. Mais l'arrêt contraint du tabac, chez des patients hospitalisés sous méthadone, et très souvent fumeurs là aussi, risque d'entraîner un surdosage en méthadone, cumulant le risque cardiaque.

Enfin, bien qu'elle ne soit pas un *médicament*, il faut se souvenir que la cocaïne est un authentique torsadogène ) dont l'association à l'hydroxychloroquine pourrait suffire à déclencher ce trouble du rythme (62,63). Il serait utile de déterminer à l'interrogatoire si un patient en a consommé de façon récente.

- Migraine

Même si le traitement de la migraine fait de moins en moins appel aux dérivés de l'ergot (ergotamine et dihydroergotamine), ils demeurent un recours lorsque triptans, AINS ou bêta-bloquants ne sont pas adaptés. L'azithromycine, comme les autres macrolides peut inhiber leur métabolisme, augmenter leur exposition et donc leur effet vasoconstricteur, avec le risque de nécrose des extrémités (ergotisme), d'où une contre-indication en cas de traitement par azithromycine (64). Le risque est moindre avec les dérivés de l'ergot utilisés dans la maladie de Parkinson, qui ne sont que déconseillés.

- Epilepsie

Dans cette pathologie, le risque d'interaction pourrait résulter de l'effet inducteur enzymatique marqué de certains anticonvulsivants anciens, comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et les médicaments apparentés (esli- et oxcarbazépine, fosphénytoïne, primidone).

La littérature est très peu fournie sur les conséquences d'une induction enzymatique de l'hydroxychloroquine. Chez un patient atteint de lupus, un cas de poussée après introduction de rifampicine a été résolu avec le doublement de la dose d'hydroxychloroquine (65). Ce cas demeure isolé et son explication pourrait être clinique, la prise de rifampicine étant concomitante de la poussée, et non sa cause.

Pour qu'une interaction entre les anticonvulsivants inducteurs et les médicaments actuellement proposés dans le COVID-19 puisse se produire, il faut que le produit parent porte tout ou partie de l'activité. C'est le cas du lopinavir/r, dont les concentrations risquent d'être diminuées (17). Mais en l'absence de cible pharmacocinétique dans ce contexte, rien n'autorise à proposer une augmentation de dose. En aucun cas, il ne faut interrompre le traitement anticonvulsivant.

- Hormones thyroïdiennes

Une observation isolée décrit le déséquilibre du traitement thyroïdien, survenant à deux reprises avec l'association fixe chloroquine/proguanil (66). Il n'y a pas de mécanisme d'action identifié, mais une interaction métabolique paraît peu probable. En revanche, aucun cas, publié ou non, n'a été rapporté entre l'hydroxychloroquine et les hormones thyroïdiennes.

Des cas de déséquilibre thyroïdien ont été décrits avec les inhibiteurs de protéase, en raison de l'effet inducteur du ritonavir (17). L'inertie de l'équilibre hormonal étant d'au moins deux semaines, et l'effet inducteur nécessitant deux semaines pour se manifester, le traitement par lopinavir/r ne devrait pas avoir de retentissement significatif.

## **g. Pathologies respiratoires**

Dans ses recommandations sur la prise en charge pendant l'épidémie de COVID-19, la Société de Pneumologie de Langue Française indique que les médicaments du traitement de fond de l'asthme et de la BPCO doivent être poursuivis à dose efficace durant cette période épidémique pour ne pas risquer une exacerbation de la maladie.

Les principales classes pharmacologiques utilisées pour le traitement des exacerbations sont les corticoïdes, les  $\beta_2$ -mimétiques et les bronchodilatateurs anticholinergiques. Ces médicaments sont le plus souvent administrés par inhalation et l'effet local limite en théorie le risque d'interactions médicamenteuses puisque le passage systémique est faible. Quelques observations incitent néanmoins à la prudence :

- La fluticasone subit un important métabolisme médié par le CYP3A4. Après administration nasale, le ritonavir a augmenté de plus de 100 fois l'exposition plasmatique de la fluticasone. En l'absence d'étude par voie inhalée, il convient néanmoins d'éviter l'administration concomitante de fluticasone et de ritonavir.

- Le budésonide est principalement métabolisé par le CYP3A4 et une augmentation significative de son exposition peut être observée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4. La même prudence que ci-dessus s'impose donc avec le lopinavir/r.

- La béclométazone subit quant à elle un métabolisme pré-systémique très rapide par des estérases, sans intervention du CYP P450.

- Le salmétérol, même par voie inhalée, peut voir son exposition systémique augmentée par les inhibiteurs puissants du CYP3A4. Dans ce cas, on pourrait observer une augmentation du risque de survenue des effets systémiques du salmétérol, tels que prolongation de l'intervalle QT et palpitations. Le traitement de fond fait également appel aux corticoïdes et  $\beta_2$ -mimétiques, administrés par voie inhalée mais aussi par voie orale, ainsi qu'aux anti-leucotriènes (montelukast) et plus rarement à la théophylline. Enfin, les asthmes graves peuvent nécessiter l'utilisation de divers anticorps monoclonaux, administrés par voie injectable.

Pour ces médicaments administrés par voie générale (orale ou injectable), le risque d'interaction semble peu important.

- Le montélukast est métabolisé par le CYP2C8 et, dans une moindre mesure, le 2C9 et le 3A4. L'association aux inhibiteurs puissants du CYP2C8 augmente l'AUC d'un facteur 4, sans nécessité d'adapter les doses. L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP 3A4, a entraîné une augmentation non significative de l'exposition systémique du montélukast (67). On peut donc penser que, même si l'association au lopinavir/r peut théoriquement augmenter l'exposition, les risques d'effets indésirables sont limités.

- Le bambutérol est hydrolysé en terbutaline par un mécanisme non CYP-dépendant. La terbutaline est quant à elle peu métabolisée. Ces deux médicaments administrés par voie orale n'exposent pas à un risque d'interactions métaboliques.

- La théophylline est un médicament à marge thérapeutique étroite. Son métabolisme dépend principalement du CYP1A2, du CYP2E1 et du CYP3A4. Le lopinavir/r pourrait donc modifier son exposition et doit être utilisé avec prudence.

- Les anticorps monoclonaux, éliminés par des voies non CYP-dépendantes, n'exposent pas au risque d'interaction.

Enfin un point très important, les médicaments à base de pholcodine ne doivent pas être prescrits pour une toux en cas de suspicion de COVID-19 puisqu'un risque de sensibilisation aux curares utilisés en anesthésie existe.

### **g. Interactions dans le contexte des soins critiques (sédation, anesthésie, impact inflammation)**

Chez les patients admis en unités de soins intensifs, la stratégie de prise en charge spécifique de l'infection à SARS-CoV2 repose actuellement sur les recommandations émises début mars 2020 par un groupe d'experts (68). Cependant, ces recommandations restent prudentes, et rappellent que la prise en charge des patients n'est à ce jour « pas clairement déterminée » et que les thérapeutiques suggérées ne sont que « potentielles ». De fait, selon les situations, le remdesivir, le lopinavir/r et l'hydroxychloroquine peuvent être utilisés, notamment dans le cadre des essais thérapeutiques actuellement en cours pour l'évaluation objective de ces molécules, de même que d'autres médicaments ciblant les situations d'hyper-inflammation (corticoïdes, tocilizumab,...).

La prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) est quant à elle plus consensuelle et ne diffère pas beaucoup des pratiques habituelles en la matière. Elle repose sur une sédation-analgésie adaptée au besoin de ventilation des patients (69). Les molécules utilisées pour la sédation sont notamment le propofol, le midazolam ou la dexmedetomidine. L'analgésie repose principalement sur le fentanyl, le sufentanil ou la kétamine. Enfin, lorsque nécessaire, une curarisation à base de cisatracurium est mise en œuvre. Une antibiothérapie (le plus souvent par céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération ou pénicilline, parfois associée à des macrolides) et une anticoagulation (le plus souvent par enoxaparine) y sont fréquemment associées.

La sédation-analgésie est adaptée en temps réel à la réponse du patient. Or, l'expérience clinique semble indiquer que les patients atteints de SARS-CoV2 ont besoin de doses de sédation plus élevées que dans les SDRA secondaires à d'autres étiologies (pneumonies grippales par exemple). Cela pose donc moins la question d'éventuelles interactions médicamenteuses avec les traitements spécifiques du SARS-CoV2 parfois utilisés que de l'impact du terrain sous-jacent, caractérisé par un état hyper-inflammatoire très marqué (patients beaucoup plus fébriles, plus longtemps, molécules de l'inflammation très élevées, SDRA sévères à distance de la phase infectieuse...), notamment dans les formes sévères (70).

L'augmentation de perméabilité capillaire pulmonaire est une caractéristique des SDRA, conséquence des effets conjoints des médiateurs de l'inflammation et d'éléments de l'immunité innée et du système de coagulation (71,72). Ces effets ne sont cependant pas limités au seul poumon et tout état inflammatoire s'accompagne d'une altération de l'endothélium vasculaire responsable d'une fuite liquidienne du compartiment vasculaire vers les tissus interstitiels. Sur le plan pharmacocinétique, ce

phénomène engendre une augmentation du volume de distribution des médicaments hydrosolubles, et donc une baisse de leur exposition systémique (73). Parmi les médicaments de sédation et d'analgésie cités ci-dessus, ceux ayant un volume de distribution à l'équilibre (Vdss) faible sont le cisatracurium (0,1 - 0,2 L/kg) et le midazolam (0,7 - 1,2 L/kg). Ils sont donc particulièrement concernés par le risque de sous-exposition lié à un état hyper-inflammatoire. Le propofol (1,8 - 5,3 l/kg), le fentanyl (Vdss 5,5 L/kg), et le sufentanyl (Vdss 4,9 L/kg), déjà largement distribués dans l'espace extravasculaire, sont théoriquement moins sensibles à ces phénomènes.

En termes d'interactions métaboliques, le midazolam, intensément métabolisé par le CYP3A4/5, est susceptible de voir sa clairance modifiée par les inhibiteurs ou inducteurs (mais dans ce second cas, seulement au bout de plusieurs jours de traitement) de ces CYP. Ainsi, son exposition pourrait être significativement augmentée par l'association au lopinavir /r (74). De ce fait, l'administration de doses élevées ou de perfusions prolongées de midazolam chez des patients recevant du lopinavir/r pourrait entraîner des effets hypnotiques durables, un retard de récupération et une dépression respiratoire nécessitant une adaptation de posologie. Le propofol présente peu de risques d'interactions métaboliques car sa clairance dépend du débit sanguin hépatique (et donc peu de l'activité métabolique intrinsèque). Il en est de même pour le fentanyl qui, bien que métabolisé par le CYP 3A4, possède un coefficient d'extraction hépatique élevé (0,7 à 0,8), le rendant peu sensible aux variations d'activité des enzymes du métabolisme. Le cisatracurium est quant à lui dégradé par des voies non CYP P450-dépendantes et sa clairance est peu dépendante du fonctionnement hépatique.

Ainsi, à l'instar de ce qui a été dit pour le volume de distribution, la clairance de certains médicaments de réanimation est probablement davantage impactée par le terrain particulier de l'infection à SARS-CoV-2 que par les interactions médicamenteuses. Les clairances du propofol et du fentanyl étant fortement dépendantes du débit sanguin hépatique, ces molécules pourraient voir leur exposition systémique augmentée par une diminution du débit sanguin hépatique en cas d'insuffisance circulatoire, fréquemment présente dans les SDRA (75).

Enfin, sur le plan pharmacodynamique, la dexmedetomidine est bradycardisante, cet effet devant être pris en compte chez les patients recevant de l'azithromycine et HCQ, chez qui le QT peut être allongé.

### **Conclusion :**

Les connaissances concernant l'infection à COVID-19 ne cessent d'évoluer. Actuellement, des traitements proposés dans la lutte contre l'infection sont utilisées chez des patients qui peuvent être traités chroniquement par d'autres médicaments ou qui vont nécessiter au cours de la prise en charge infectieuse, l'introduction de médicaments. La co-administration de ces médicaments expose ces patients à un risque d'interaction médicamenteuse non négligeable. Celui-ci peut être anticipé par une bonne connaissance des voies de métabolisme et de transport des médicaments prescrits au patient ainsi que la maîtrise de leur pharmacodynamie. Ainsi, une attitude thérapeutique et de surveillance peut être établie permettant un usage sûr de ces médicaments.

## Références :

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 2020;382(8):727-33.
2. 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. *Obes Silver Spring Md.* 9 avr 2020;
3. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 9 avr 2020;
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 28 2020;395(10229):1054-62.
5. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 3 avr 2020;
6. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 3 avr 2020;
7. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single center in Wuhan city, China. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2 avr 2020;
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 13 avr 2020;
9. Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2009;85(4):434-8.
10. Ofotokun I, Lennox JL, Eaton ME, Ritchie JC, Easley KA, Masalovich SE, et al. Immune activation mediated change in alpha-1-acid glycoprotein: impact on total and free lopinavir plasma exposure. *J Clin Pharmacol.* nov 2011;51(11):1539-48.
11. Tornio A, Filppula AM, Niemi M, Backman JT. Clinical Studies on Drug-Drug Interactions Involving Metabolism and Transport: Methodology, Pitfalls, and Interpretation. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1345-61.
12. Tod M, Goutelle S, Bleyzac N, Bourguignon L. A Generic Model for Quantitative Prediction of Interactions Mediated by Efflux Transporters and Cytochromes: Application to P-Glycoprotein and Cytochrome 3A4. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(4):503-23.
13. Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. Hot Topics COVID-19 dans Therapies. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/groupes-de-travail/m%C3%A9dicaments-covid-19/1166-hot-topics-covid19>

14. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Plaquenil, Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67767535&typedoc=R&ref=R0351462.htm>
15. University of Liverpool. COVID-19 Drug interactions [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
16. Drug Bank. Remdesivir [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>
17. EMA. Kaletra product information [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_en.pdf)
18. Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2011;89(5):735-40.
19. Lee EB, Daskalakis N, Xu C, Paccaly A, Miller B, Fleischmann R, et al. Disease-Drug Interaction of Sarilumab and Simvastatin in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(6):607-15.
20. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Zithromax, Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65740799&typedoc=R&ref=R0338983.htm>
21. Menzel M, Akbarshahi H, Bjermer L, Uller L. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. *Sci Rep.* 28 2016;6:28698.
22. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics.* juill 2014;24(7):374-80.
23. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy.* sept 2017;37(9):1105-21.
24. Huddart R, Clarke M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: oxycodone pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(10):230-7.
25. SFAR. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase/>
26. Marsousi N, Daali Y, Fontana P, Reny J-L, Ancrenaz-Sirot V, Calmy A, et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(10):1347-54.

27. Elsbj R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2012;92(5):584-98.
28. Puech R, Gagnieu M-C, Planus C, Charpiat B, Boibieux A, Ferry T, et al. Extreme bradycardia due to multiple drug-drug interactions in a patient with HIV post-exposure prophylaxis containing lopinavir-ritonavir. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2011;71(4):621-3.
29. Naccarato M, Yoong D, la Porte C, Fong I. Amiodarone and concurrent antiretroviral therapy: a case report and review of the literature. *Antivir Ther.* 2014;19(4):329-39.
30. Ding R, Tayrouz Y, Riedel K-D, Burhenne J, Weiss J, Mikus G, et al. Substantial pharmacokinetic interaction between digoxin and ritonavir in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2004;76(1):73-84.
31. Tagaya Y, Okada S, Hisada T, Nijjima Y, Yamada M. Interstitial pneumonia during administration of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Diabetes.* mai 2016;8(3):442.
32. Kuse N, Abe S, Kuribayashi H, Inomata M, Saito H, Fukuda Y, et al. A case of vildagliptin-induced interstitial pneumonia. *Respir Med Case Rep.* 2016;18:10-3.
33. EMA. Edurant Product Information [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information_en.pdf)
34. EMA. Celsentri Product Information [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/celsentri-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/celsentri-epar-product-information_en.pdf)
35. Song I, Min SS, Borland J, Lou Y, Chen S, Patel P, et al. The effect of lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir on the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 in healthy participants. *J Clin Pharmacol.* févr 2011;51(2):237-42.
36. Rhame F, Long M, Acosta E. RAL-KAL: pharmacokinetics of coadministered raltegravir and lopinavir-ritonavir in healthy adults. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2008.
37. Solas C, Poizot-Martin I, Drogoul M-P, Ravaux I, Dhiver C, Lafeuillade A, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir given alone or with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2004;57(4):436-40.
38. EMA. Recommendations on compassionate use of Remdesivir for COVID-19 [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19>
39. Fontaine H, Lazarus A, Pol S, Pecriaux C, Bagate F, Sultanik P, et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med.* 05 2015;373(19):1886-8.
40. EMA. Vosevi Product information [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_en.pdf)

41. Kosloski MP, Oberoi R, Wang S, Viani RM, Asatryan A, Hu B, et al. Drug-Drug Interactions of Glecaprevir and Pibrentasvir Coadministered With Human Immunodeficiency Virus Antiretrovirals. *J Infect Dis.* 2 janv 2020;221(2):223-31.
42. Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Risk of Clinically Relevant Pharmacokinetic-Based Drug-Drug Interactions with Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration Between 2013 and 2016. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* juin 2018;46(6):835-45.
43. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 28 2017;9(396).
44. Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, Hughes J, Siwendu S, Conradie F, et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother.* avr 2016;71(4):1037-40.
45. Spano J-P, Poizot-Martin I, Costagliola D, Boué F, Rosmorduc O, Lavolé A, et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2016;27(3):397-408.
46. Abbar B, Veyri M, Solas C, Poizot-Martin I, Spano J-P. [HIV and cancer: Update 2020]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2020;107(1):21-9.
47. Courtillat E, Veyri M, Spano J-P, Solas C. Drug interactions between antiretroviral and chemo-/ targeted therapy. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie.* 2019;6: 318-22.
48. Ikitimur B, Cosansu K, Karadag B, Cakmak HA, Avci BK, Erturk E, et al. Long-Term Impact of Different Immunosuppressive Drugs on QT and PR Intervals in Renal Transplant Patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* sept 2015;20(5):426-32.
49. Urva S, Bouillaud E, Delaney R, Jappe A, Cheung W. A phase I study evaluating the effect of everolimus on the pharmacokinetics of midazolam in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* avr 2013;53(4):444-50.
50. Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, Marcos A, Ragni M, Shapiro R, et al. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* sept 2003;9(9):954-60.
51. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* déc 2007;7(12):2816-20.
52. Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation.* 15 juill 2005;80(1):13-7.

53. Krown SE, Roy D, Lee JY, Dezube BJ, Reid EG, Venkataramanan R, et al. Rapamycin with antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 avr 2012;59(5):447-54.
54. Elens L, Langman LJ, Hesselink DA, Bergan S, Moes DJAR, Molinaro M, et al. Pharmacologic treatment of transplant recipients infected with SARS-CoV-2: considerations regarding therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions. *Ther Drug Monit*. 15 avr 2020;
55. Long TJ, Cosgrove PA, Dunn RT, Stolz DB, Hamadeh H, Afshari C, et al. Modeling Therapeutic Antibody-Small Molecule Drug-Drug Interactions Using a Three-Dimensional Perfusible Human Liver Coculture Platform. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2016;44(12):1940-8.
56. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 29 janv 2013;346:f288.
57. Schlit A-F, Delaunois A, Colomar A, Claudio B, Cariolato L, Boev R, et al. Risk of QT prolongation and torsade de pointes associated with exposure to hydroxyzine: re-evaluation of an established drug. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(3):e00309.
58. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand*. févr 2003;107(2):85-95.
59. Cormac I, Brown A, Creasey S, Ferriter M, Huckstep B. A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. mai 2010;121(5):393-7.
60. Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit*. août 2005;27(4):539-43.
61. Wahawisan J, Kolluru S, Nguyen T, Molina C, Speake J. Methadone toxicity due to smoking cessation--a case report on the drug-drug interaction involving cytochrome P450 isoenzyme 1A2. *Ann Pharmacother*. juin 2011;45(6):e34.
62. Krantz MJ, Rowan SB, Mehler PS. Cocaine-related torsade de pointes in a methadone maintenance patient. *J Addict Dis*. 2005;24(1):53-60.
63. Taylor D, Parish D, Thompson L, Cavaliere M. Cocaine induced prolongation of the QT interval. *Emerg Med J EMJ*. mars 2004;21(2):252-3.
64. Ausband SC, Goodman PE. An unusual case of clarithromycin associated ergotism. *J Emerg Med*. nov 2001;21(4):411-3.
65. Harvey CJ, Lloyd ME, Bateman NT, Hughes GR. Influence of rifampicin on hydroxychloroquine. *Clin Exp Rheumatol*. août 1995;13(4):536.
66. Munera Y, Hugues FC, Le Jeune C, Pays JF. Interaction of thyroxine sodium with antimalarial drugs. *BMJ*. 31 mai 1997;314(7094):1593.

67. Varma MV, Kimoto E, Scialis R, Bi Y, Lin J, Eng H, et al. Transporter-Mediated Hepatic Uptake Plays an Important Role in the Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Montelukast. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(3):406-15.
68. SFAR. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2 [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/recommandations-dexperts-portant-sur-la-prise-en-charge-en-reanimation-des-patients-en-periode-depidemie-a-sars-cov2/>
69. SFAR. La sédation du patient Covid en réanimation : quelles spécificités ? [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/download/la-sedation-du-patient-covid-en-reanimation-queelles-specificites/>
70. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl.* 28 2020;395(10229):1033-4.
71. Tagami T, Ong MEH. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(3):209-15.
72. Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med.* mars 2015;277(3):277-93.
73. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* mars 2009;37(3):840-51; quiz 859.
74. Bleyzac N, Bourguignon L, Goutelle S, Tod M. DDI Predictor website, Academic version [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/>
75. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome: the heart side of the moon. *Curr Opin Crit Care.* févr 2016;22(1):38-44.

**Tableau 1 : Principales interactions médicamenteuses avec les médicaments proposés dans le cadre d'une infection à COVID-19 nécessitant une intervention thérapeutique (surveillance, modification de posologie ou recours à une alternative)**

ECG : Electrocardiogramme; STP : Suivi thérapeutique pharmacologique; ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine; NFS : Numération formule sanguine

Substrat	Interactant	Type d'interaction	Nature du risque	Amplitude de l'interaction	Attitude thérapeutique
<b>Médicaments antipyrétiques et antalgiques</b>					
Paracetamol	Favipiravir	Pharmacocinétique, modification de l'exposition	Augmentation du risque de toxicité	Faible, augmentation de l'AUC de l'ordre de 15%.	Limiter la dose à 3g/j.
Tramadol	Lopinavir/r	Pharmacocinétique des concentrations de tramadol et métabolites	Modification de l'effet antalgique et des effets indésirables	Variable car compensation mutuelle entre les espèces actives	A surveiller
Codéine	Lopinavir/r	Pharmacocinétique des concentrations de morphine	Diminution de l'effet antalgique	Variable car effets contradictoires de l'inhibition du CYP2D6 et du CYP3A4	A surveiller

Oxycodone	Lopinavir/r	Pharmacocinétique Augmentation des concentrations d'oxycodone	Augmentation des effets indésirables	Augmentation de l'AUC de 160 à 300%	A surveiller. Dosage sanguin à envisager
Morphine	Lopinavir/r	Pharmacocinétique Modification des concentrations de morphine et métabolites	Modification de l'effet antalgique et des effets indésirables	Variable car compensation mutuelle entre les espèces actives	A surveiller
<b>Médicaments cardiovasculaires</b>					
Simvastatine	Lopinavir/r	Pharmacocinétique. Augmentation de l'exposition de la simvastatine	Cytolyse musculaire	Rauc = 25	Suspendre le traitement ou remplacer simvastatine par pravastatine
Felodipine	Lopinavir/r	Pharmacocinétique. Augmentation de l'exposition de l'inhibiteur calcique	Arythmie, hypotension	Rauc > 5	Substituer par amlodipine un jour sur deux
Metoprolol	Lopinavir/r	Pharmacocinétique. Augmentation de l'exposition du métoprolol	Arythmie, hypotension	Rauc > 3	Substituer par un bêta-bloquant peu métabolisé de profil identique
Eplérénone	Lopinavir/r	Pharmacocinétique. Augmentation de l'exposition de l'éplérénone	Hyperkaliémie hypotension	Rauc > 4	Substituer par spironolactone
Ivabradine	Lopinavir/r	Pharmacocinétique. Augmentation de l'exposition de l'ivabradine	Bradycardie sévère	Rauc > 6	Discuter un switch vers l'aténolol en l'absence d'insuffisance cardiaque ou amlodipine un jour sur deux
<b>Médicaments anti-infectieux</b>					
Azithromycine	Hydroxychloroquine	Pharmacodynamique	Allongement QT	+40mSec chez 30% des patients, > 500 mSec chez 10% des patients	Préférer un autre antibiotique - Utilisation avec extrême prudence sous surveillance répétée ECG
<b>Hépatite</b>					
Sofosbuvir	Hydroxychloroquine	Pharmacodynamique	Troubles du rythme	Inconnue	Surveillance ECG et kaliémie
Glécaprévir/Pibrentasvir	Hydroxychloroquine	Pharmacocinétique. Augmentation de l'exposition de l'hydroxychloroquine	Allongement du QT	Modérée	Surveillance ECG et kaliémie, STP hydroxychloroquine
Inhibiteurs de protéase (VIH et VHC)	Lopinavir/r	Pharmacocinétique. Augmentation de l'exposition	Surdosage	Majeure	Association non recommandée : discuter une alternative thérapeutique
Ténofovir disoproxil	Lopinavir/r	Pharmacocinétique. Augmentation de l'exposition ténofovir	Effets indésirables rénaux	AUC ↑ 30%	Surveillance du bilan rénal
Ténofovir	Remdesivir	Pharmacodynamique, Compétition au niveau de la voie métabolique	Possible diminution des effets	Inconnue	Discuter la pertinence de l'association
<b>VIH</b>					
Rilpivirine	Lopinavir/r	Pharmacodynamique et pharmacocinétique	Allongement du QT	Modérée	Surveillance ECG et kaliémie et STP de la rilpivirine
Rilpivirine	Hydroxychloroquine	Pharmacodynamique	Allongement du QT	Inconnue	Surveillance ECG et kaliémie
Lopinavir/r	Névirapine Efavirenz Etravirine	Pharmacocinétique, Diminution de l'exposition du lopinavir/r	Inefficacité du traitement	Cmin ↓ 40%	Association non recommandée
Hydroxychloroquine	Névirapine Efavirenz Etravirine	Pharmacocinétique, Diminution de l'exposition de	Inefficacité du traitement	Inconnue	Association non recommandée

		l'hydroxychloroquine			
Maraviroc	Lopinavir/r	Pharmacocinétique, Augmentation de l'exposition du maraviroc	Hypotension orthostatique	AUC ↑ 400%	Diminution de la posologie du maraviroc à 150 mg x 2/j et STP du maraviroc
<b>Tuberculose</b>					
Rifampicine	Hydroxychloroquine	Pharmacocinétique, Diminution de l'exposition de l'hydroxychloroquine	Inefficacité du traitement	Majeure	Association non recommandée - adapter les posologies au STP au besoin
Rifampicine	Lopinavir/r	Pharmacocinétique, Diminution de l'exposition du lopinavir/r	Inefficacité du traitement	Majeure	Association non recommandée - adapter les posologies au STP au besoin
Rifabutine	Hydroxychloroquine	Pharmacocinétique, Diminution de l'exposition de l'hydroxychloroquine	Inefficacité du traitement	Modérée	STP de l'hydroxychloroquine
Rifabutine	Lopinavir/r	Pharmacocinétique, Diminution de l'exposition du lopinavir/r, Augmentation de l'exposition de rifabutine	Inefficacité du traitement	Augmentation de l'AUC de rifabutine d'un facteur 5,7	Diminution de la posologie de rifabutine à 150 mg x 3/ sem ; STP du lopinavir
Moxifloxacine, Bédaquiline, Delamanide	Hydroxychloroquine	Pharmacodynamique	Allongement du QT	Inconnue	Surveillance ECG et kaliémie
Bédaquiline, Delamanide	Lopinavir/r	Pharmacocinétique, Augmentation de l'exposition des antituberculeux	Allongement du QT	Modérée	Surveillance ECG et kaliémie - STP des antituberculeux
Ethambutol	Hydroxychloroquine	Pharmacodynamique, addition d'effets indésirables	Toxicité oculaire	Inconnue	Evaluation du risque de rétinopathie
Amikacine	Remdesivir	Pharmacodynamique, addition d'effets indésirables	Toxicité rénale	Inconnue	Surveillance du bilan rénal
<b>Transplantation d'organe et maladies auto-immunes</b>					
Tacrolimus	Lopinavir/r	Pharmacocinétique Augmentation de l'exposition du tacrolimus	Toxicité rénale	AUC jusqu'à x 140	Initier le traitement à 0,5 mg/sem et STP tacrolimus
Ciclosporine	Lopinavir/r	Pharmacocinétique Augmentation de l'exposition de ciclosporine	Toxicité rénale	Majeure	Initier le traitement à 25 mg/j ou 48h et STP ciclosporine
Inhibiteurs m-TOR	Lopinavir/r	Pharmacocinétique Augmentation de l'exposition de ciclosporine	Surdosage	Majeure	Initier le traitement à très faible posologie et STP inhibiteurs m-TOR
Acide mycophénolique	Lopinavir/r	Pharmacocinétique, inhibition du cycle enterohépatique	Sous-exposition en acide mycophénolique, rejet de greffe	AUC jusqu'à ↓ 60%	STP acide mycophénolique (mesure de l'AUC)
Inhibiteurs de calcineurine	Hydroxychloroquine	Pharmacodynamique	Allongement du QT	Inconnue	Surveillance ECG et kaliémie - STP des inhibiteurs de calcineurine et de l'hydroxychloroquine
Inhibiteurs de calcineurine, de m-TOR	Tocilizumab	Pharmacocinétique, diminution mécanisme de downregulation des CYP par les cytokines	Diminution des concentrations d'immunosuppresseurs - rejet de greffe	Inconnue	STP rapproché des immunosuppresseurs
<b>Pathologies neuro-psychiatriques</b>					
Citalopram, Escitalopram	Hydroxychloroquine	Pharmacodynamique	Allongement du QT	7 à 10 ms	Interrompre l'ISRS Substitution possible par un autre IRS non

					torsadogène
Hydroxyzine	Hydroxychloroquine	Pharmacodynamique	Allongement du QT	Inconnue	Interrompre voire remplacer par un autre anxiolytique
Neuroleptiques conventionnels	Hydroxychloroquine	Pharmacodynamique	Allongement du QT	Inconnue	Maintenir l'antipsychotique et renforcer la surveillance ECG
Clozapine	Sevrage tabagique	Pharmacocinétique	Si hospitalisation > 1 semaine, risque de surdosage,	Risque de doublement des concentrations	Diminution des doses et surveillance biologique (NFS)
Méthadone	Sevrage tabagique	Pharmacocinétique	Si hospitalisation > 1 semaine, risque de surdosage	Inconnue	Diminution des doses et surveillance ECG
Cocaïne	Hydroxychloroquine Azithromycine	Pharmacodynamique	Allongement du QT	Inconnue	Identifier la prise récente et ECG
Ergotamine, dihydroergotamine :	Azithromycine	Pharmacocinétique	Nécrose des extrémités (ergotisme)	Inconnue	Interrompre le dérivé ergoté
Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital	Lopinavir/r,	Pharmacocinétique	Diminution des concentrations du lopinavir/r	Proche de 50%	Pas d'adaptation posologique
Hormones thyroïdiennes	Hydroxychloroquine	Pas d'interaction	-	-	Pas d'adaptation posologique