



**HAL**  
open science

# Bradycardie sous lopinavir/ritonavir chez les patients hospitalisés en soins critiques pour pneumopathie à SARS-COV-2

Hélène Kowalik

► **To cite this version:**

Hélène Kowalik. Bradycardie sous lopinavir/ritonavir chez les patients hospitalisés en soins critiques pour pneumopathie à SARS-COV-2. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03593943

**HAL Id: dumas-03593943**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03593943v1>

Submitted on 28 Sep 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE – FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS



THÈSE N° 2021 - 240

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

Spécialité : ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

**BRADYCARDIE SOUS LOPINAVIR/RITONAVIR CHEZ LES  
PATIENTS HOSPITALISES EN SOINS CRITIQUES POUR  
PNEUMOPATHIE A SARS-COV-2**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE MARDI 16 NOVEMBRE 2021

PAR

**HELENE KOWALIK**

PRÉSIDENT DU JURY : **Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

MEMBRES DU JURY : **Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

**Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB**

DIRECTEUR DE THÈSE : **Monsieur le Docteur Christophe BEYLS**

Année universitaire 2021-2022



A mon Maître et Président du jury,

**Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*(Anesthésie-Réanimation)*

*Chef de Service d'Anesthésie*

*Chef de service de Réanimation Polyvalente*

*Chef du Pôle Anesthésie-Réanimation*

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Veuillez y trouver une marque de ma reconnaissance et de mon profond respect. Je vous remercie pour votre accompagnement et votre supervision tout au long de mon internat.

A mon Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUR**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Anesthésiologie, Réanimation, Médecine d'urgence*

*Responsable de l'Unité de Réanimation Cardiaque, Thoracique, Vasculaire et Respiratoire*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez y trouver une marque de ma reconnaissance et de mon profond respect. Je vous remercie pour toute la bienveillance et la pédagogie que vous avez montrée à mon égard, ce fut une grande chance de travailler et d'apprendre à vos côtés en réanimation.

A mon Maître et Juge,

**Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*(Pneumologie)*

*Chevalier dans l'Ordre National du Mérite*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail aujourd'hui, veuillez y trouver une marque de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître et Directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Christophe BEYLS**

*Praticien Hospitalier*

*(Cardiologie - Unité de Réanimation Cardiaque, Thoracique, Vasculaire et Respiratoire)*

Merci pour la confiance que tu m'as accordée et pour ton encadrement durant cette thèse. Je te remercie également pour toutes les choses que j'ai apprises en travaillant à tes côtés et pour m'avoir encouragée à toujours faire mieux. Ta rigueur, ta discipline et ta volonté sont un exemple pour moi.

## Liste des abréviations utilisées :

**ACE 2** : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

**AUC** : area under curve

**ARA2** : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2

**ARN** : acide ribonucléique

**ARV** : antirétroviral

**BAV** : bloc auriculo-ventriculaire

**BNP** : brain natriuretic peptide

**BPM** : battement par minute

**CHU** : centre hospitalier universitaire

**COVID-19** : coronavirus disease 2019

**CRP** : protéine C reactive

**CTV** : cardio-thoracique-vasculaire

**CYP**: cytochrome

**DFG** : debit de filtration glomérulaire

**ECG** : électrocardiogramme

**ECMO** : oxygénation par membrane extracorporelle

**FiO2** : fraction inspirée en oxygène

**IL-X** : interleukine-X

**INSERM** : institut national de la santé et de la recherche médicale

**IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion

**IMC** : indice de masse corporelle

**IFN-1** : interféron de type 1



**IGS II** : index de gravité simplifiée II

**IRA** : insuffisance rénale aiguë

**LPV** : lopinavir

**OMS** : organisation mondiale de la santé

**PaO<sub>2</sub>** : pression partielle en oxygène

**PAM** : pression artérielle moyenne

**ROC** : receiver operating characteristic

**RTV** : ritonavir

**rT-PCR** : reverse transcriptase – polymerase chain reaction

**SARS-COV-2** : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

**SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aiguë

**SI** : soins intensifs

**SOFA** : sepsis-related organ failure assessment

**SpO<sub>2</sub>** : Saturation pulsée en oxygène

**TCA** : temps de céphaline activée

**TMPRSS2** : protéase transmembranaire à sérine 2

**TNF-alpha** : facteur de nécrose tumorale alpha

**TP** : taux de prothrombine

**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

## Table des matières

1	Introduction .....	11
1.1.	Un nouveau virus .....	11
1.2.	Propriétés virales .....	11
1.2.1.	Coronavirus .....	11
1.2.2.	Réservoir .....	12
1.2.3.	Structure .....	12
1.2.4.	Réplication virale .....	13
1.3.	Pathogénicité .....	14
1.3.1.	Transmission .....	14
1.3.2.	Manifestations cliniques .....	15
1.3.3.	Facteurs de risque .....	16
1.3.4.	Caractéristiques radiologiques .....	16
1.3.5.	Caractéristiques biologiques .....	16
1.4.	Hypothèses thérapeutiques .....	17
1.4.1.	Revue des traitements à l'étude .....	17
1.4.2.	Gestion de l'épidémie à SARS-CoV-2 au CHU d'Amiens .....	20
1.4.3.	Essais cliniques : Discovery, Solidarity, Recovery .....	20
1.5.	Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®) .....	21
1.5.1.	Propriétés pharmacodynamiques .....	21
1.5.2.	Propriétés pharmacocinétiques .....	21
1.5.3.	Administration et posologie .....	22
1.5.4.	Indication thérapeutique et contre-indication .....	22
1.5.5.	Effets indésirables (tableau I) .....	22
1.6.	Objectif de l'étude .....	24
2.	Matériel et Méthodes .....	25
2.1.	Population de l'étude .....	25
2.2.	Ethique .....	25
2.3.	Recueil des données .....	25
2.4.	Analyse statistique .....	27
3.	Résultats .....	29
3.1.	Caractéristiques générales de la population incluse dans l'étude (tableau II) .....	29
3.2.	Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population à l'admission .....	32
	(tableaux III et IV) .....	32
3.3.	Evolution de la population au cours de l'hospitalisation (tableau V) .....	35
3.4.	Comparaison des patients avec et sans bradycardie dans le groupe LPV/RTV .....	36
3.4.1.	Comparaison des données rythmiques sous LPV/RTV (tableau VII) .....	37

3.4.2.	Evolution des patients sous LPV/RTV et impact de la bradycardie (tableau VIII) .....	38
3.5.	Comparaison des facteurs de survenue d'une bradycardie sous LPV/RTV .....	40
3.6.	Modèle de régression de COX .....	42
3.7.	Analyse de la survie.....	43
4.	Discussion.....	45
5.	Limites de l'étude .....	49
6.	Conclusion .....	51
7.	Bibliographie .....	53
8.	Annexes.....	57
8.1.	Lopinavir-ritonavir Treatment for COVID-19 Infection in Intensive Care Unit : Risk of Bradycardia .....	57
8.2.	Résumé.....	63

# 1 Introduction

## 1.1. Un nouveau virus

En décembre 2019 émerge en Chine un nouveau virus très hautement pathogène appartenant à la famille des *Coronavirus*. Ce virus est nommé initialement 2019-nCoV puis COVID-19 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou encore SARS-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (1). Le 11 mars 2020, ce virus est désigné par l'OMS comme responsable d'une nouvelle pandémie. Les premiers patients français contaminés par ce virus sont localisés dans l'Oise, en Picardie. Les premiers foyers de l'épidémie vont se développer dans cette région dès février 2020. C'est ainsi que vont être hospitalisés au CHU d'Amiens les premiers patients français non rapatriés développant des formes graves d'infection à SARS-CoV-2.

## 1.2. Propriétés virales

### 1.2.1. Coronavirus

Le SARS-CoV-2 est un virus appartenant à la famille Coronaviridae, sous type Coronavirinae, genre bêta-coronavirus. La famille des Coronavirus est divisée en plusieurs genres alpha, bêta, delta et gamma. Parmi ces différents genres, seuls les types alpha et bêta sont pathogènes pour l'homme. Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus pathogène pour l'homme, notamment après le SARS-CoV responsable du syndrome respiratoire aigu sévère en 2003 et le MERS-CoV responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère en 2012. Les autres coronavirus HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 et HCoV-229E sont saisonniers et responsables de symptômes hivernaux type syndrome pseudo-grippal, sans gravité. Grâce à l'étude génomique et phylogénétique du virus, il a été démontré une similitude du SARS-CoV-2 avec le SARS-CoV à 79% et 52% avec le MERS-CoV. (2-4)

### 1.2.2. Réservoir

Son réservoir naturel semble être la chauve-souris, tout comme pour le SARS-CoV et le MERS-CoV. L'hypothèse du pangolin comme hôte intermédiaire responsable de la transmission à l'homme a été émise, sans preuve formelle (5). Le virus a été identifié pour la première fois en Chine, à Wuhan, dans la Province du Hubei, chez un homme de 41 ans, hospitalisé pour un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) (2).

### 1.2.3. Structure

C'est un virus sphérique d'environ 120nm, enveloppé, possédant une glycoprotéine de surface Spike (S) lui donnant un aspect de couronne en microscopie électronique. Le virus contient également quatre autres protéines de structure enchâssées sur une enveloppe phospholipidique : protéine de membrane (M), protéine d'enveloppe (E), Hémagglutinine-Estérase (HE) et protéine de capsid (C) complexée au génome viral formant la nucléocapside enchâssée à l'intérieur de l'enveloppe. Le virus est constitué d'une molécule de génome viral constituée d'un ARN monocaténaire non segmenté de polarité positive (5,6). La majorité du génome code pour un vaste gène réplicase composé de *orf1a* et *orf1b* qui est traduit en deux polyprotéines *pp1a* et *pp1b*, qui forment des protéines non structurales indispensables à la réplication virale une fois clivées. Parmi ces protéines, on trouve deux protéases et une ARN-polymérase ARN-dépendante. Les protéines de structure sont codées par 4 gènes.

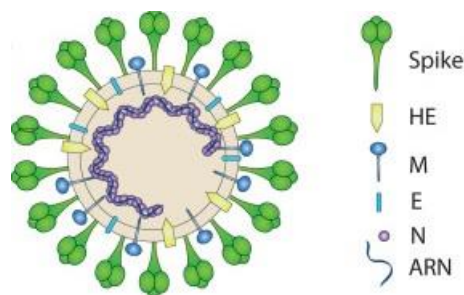


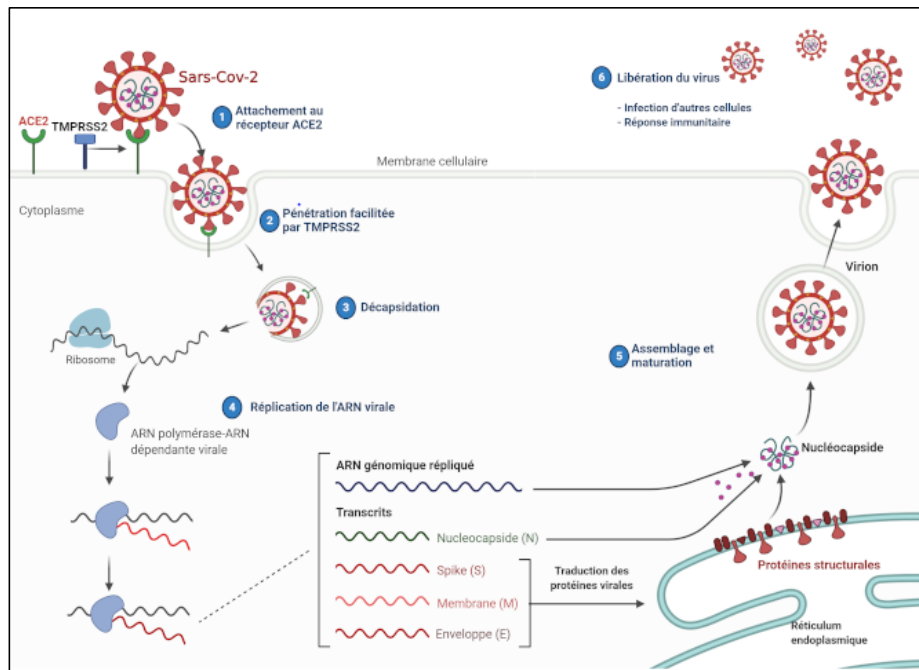
Figure 1 : Structure du SARS-COV-2, d'après <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250743/>

#### 1.2.4. Réplication virale

La multiplication du virus comporte plusieurs étapes, la première étant la phase d'attachement. Le virus se lie spécifiquement aux cellules respiratoires car il existe une haute affinité entre la protéine S virale (via un domaine de liaison au récepteur) et le récepteur cellulaire ACE2 principalement présent sur les pneumocytes de type 2 au niveau des alvéoles pulmonaires. La protéine S se divise en deux sous-unités, nommées S1 et S2. La sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte alors que la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.

Puis survient la phase de pénétration. Une protéase membranaire appelée TMPRSS2 permet au virus de pénétrer dans la cellule après activation par clivage de la protéine S. Cette étape est nommée l'endocytose et permet une libération de la nucléocapside virale dans le cytoplasme de la cellule hôte. Une fois le virus entré dans la cellule, la capsid est dégradée permettant la libération de l'ARN viral. C'est la phase de décapsidation.

Lors de la phase suivante de réplication, le génome viral doit être transcrit, traduit et répliqué. Le virus détourne la machinerie cellulaire de l'hôte à son profit pour synthétiser les protéines virales. Le gène réplivase (*orf1a* et *orf1b*) de l'ARN viral est traduit en grandes polyprotéines *pp1a* et *pp1b* qui sont lysées par une protéase virale afin de former seize protéines servant à la transcription et réplication virale. Grâce à son ARN-polymérase ARN-dépendante, protéine spécifique virale, le virus synthétise de l'ARN messager et des copies de l'ARN génomique. Les transcrits d'ARN messager sont traduits en nouvelles protéines de structure virale HE, C, M et E. Des particules virales sont assemblées à partir des glycoprotéines d'enveloppe HE, E et M et de l'ARN génomique complexé à la protéine de capsid C. Puis il existe une protéase virale qui clive les particules virales afin de former de nouveaux virions fonctionnels identiques au virus ayant infecté la cellule. C'est la dernière phase d'assemblage avant la libération des nouveaux virions (5–9). Ces nouveaux virus sortent de la cellule hôte par bourgeonnement, le bourgeonnement permettant la création de l'enveloppe virale sur laquelle se trouvent les glycoprotéines de surface S. Tout ce processus de réplication virale entraîne une lyse de la cellule hôte.



**Figure 2** : Cycle de réplication du SARS-COV-2 au sein d'une cellule hôte humaine, d'après <https://www.gustaveroussy.fr/fr/soutenez-les-projets-de-recherche-covid-19-de-gustave-roussy>

### 1.3. Pathogénicité

#### 1.3.1. Transmission

Le SARS-COV-2 se transmet essentiellement par voie aéroportée (inhalation de gouttelettes et aérosols de particules ou contact direct avec les yeux, nez ou bouche) entre les personnes ayant un contact étroit, à une faible distance (généralement moins d'un mètre) mais également à une plus grande distance dans les lieux confinés mal ventilés, les particules restant en suspension dans l'air. Il se transmet également par voie manuportée (contact avec des surfaces contaminées par le virus).

### 1.3.2. Manifestations cliniques

Les manifestations de l'infection à SARS-CoV-2 sont très hétérogènes et une part importante des personnes infectées reste asymptomatique. Chez les autres patients, la nature et la sévérité des symptômes est variable. La COVID-19 est une infection à tropisme principalement respiratoire engendrant des pneumonies. Après une phase d'incubation d'environ 5 jours [2-12 jours], des symptômes vont se développer progressivement sur plusieurs jours. Un syndrome pseudo-grippal aspécifique débute initialement avec céphalées, myalgies, fièvre, fatigue, voire diarrhées et vomissements. Sont décrits également une anosmie et agueusie qui sont des signes spécifiques de la maladie. Certaines personnes peuvent présenter des manifestations dermatologiques à type d'érythème cutané ou d'engelures au niveau des extrémités. Puis, en moyenne une à deux semaines après les premiers signes d'infection, toux, douleur thoracique et gêne respiratoire apparaissent menant une partie des patients infectés à une hospitalisation afin de bénéficier d'une oxygénothérapie.

Au cours de l'évolution, certains patients vont développer des signes de mauvaise tolérance respiratoire avec dyspnée, désaturation ( $SpO_2$  inférieure à 94% en air ambiant) et hypoxémie aiguë ( $PaO_2$  inférieure à 60mmHg) requérant une hospitalisation en soins intensifs (SI). Les patients hospitalisés en unités de soins intensifs développent rapidement un SDRA. Selon les critères de Berlin, le SDRA est défini par la survenue dans les sept jours suivant une pathologie pulmonaire ou extra-pulmonaire aiguë de l'association d'une hypoxémie aiguë (rapport  $PaO_2/FiO_2$  inférieur à 300mmHg) chez un patient ventilé avec une pression expiratoire positive (PEP) de 5 cmH<sub>2</sub>O au moins, ainsi que d'infiltrats radiologiques bilatéraux non entièrement expliqués par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique. Cette définition distingue les SDRA selon le rapport  $PaO_2/FiO_2$  en SDRA léger ( $200 < PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg), modéré ( $100 < PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg) et sévère ( $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg) (10,11). Le SDRA est un processus inflammatoire atteignant les poumons et induisant un œdème pulmonaire non hydrostatique, riche en protéines, entraînant une hypoxémie, une diminution de la compliance pulmonaire, une augmentation du shunt intra-pulmonaire et de l'espace mort (11). Il est alors nécessaire de mettre en place des supports ventilatoires invasifs, une sédation profonde, curarisation, la réalisation de séances de décubitus ventral, jusqu'à des assistances lourdes via des techniques d'oxygénation extracorporelle (12). Au cours de la maladie, les patients peuvent évoluer vers une défaillance multi viscérale allant jusqu'au décès.



### 1.3.3. Facteurs de risque

Les analyses épidémiologiques réalisées retrouvent comme principaux facteurs de risque de développer une forme grave le sexe masculin et l'âge supérieur à 65 ans, ainsi que la présence d'un diabète, une obésité (IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup>), un cancer, une maladie respiratoire chronique, une maladie cardiovasculaire, une cirrhose, une immunodépression ou un trouble psychiatrique. (8,12–14)

### 1.3.4. Caractéristiques radiologiques

Il existe des caractéristiques radiologiques à l'atteinte respiratoire très semblables à celles décrites dans le SARS-CoV et le MERS-CoV. On retrouve sur les scanners thoraciques non injectés des opacités en verre dépoli périphériques avec une implication multilobaire et postérieure, une distribution bilatérale et des condensations parenchymateuses. Ces opacités en verre dépoli sont fréquemment arrondies, nodulaires ou ayant un pattern de crazy-paving. Elles prédominent au niveau des lobes inférieurs. Des bronchectasies sont également retrouvées ainsi que des épaissements de la plèvre. L'évolution de la maladie se fait vers l'apparition d'une fibrose pulmonaire. (15,16)

### 1.3.5. Caractéristiques biologiques

Des caractéristiques biologiques accompagnent l'apparition des signes cliniques. Une lymphopénie, définie comme un taux de lymphocytes inférieur à 1500/mm<sup>3</sup>, est très fréquente. Cette lymphopénie touche les lymphocytes CD4 et CD8. Il existe une majoration des polynucléaires neutrophiles et une élévation de la CRP. Les facteurs de l'inflammation sont également élevés : interleukine 6 (IL-6), IL-7, IL-10, TNF-alpha. Il existe aussi des perturbations du bilan d'hémostase avec une ascension des D-Dimères et une diminution du taux de prothrombine (TP) (14).

## 1.4. Hypothèses thérapeutiques

### 1.4.1. Revue des traitements à l'étude

Jusqu'alors, il n'existe aucun traitement curatif connu contre cette infection. La similarité retrouvée entre le SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS-CoV est une source de connaissance cruciale devant l'émergence de ce nouveau virus. De plus, la connaissance et la compréhension du cycle de réplication virale sont nécessaires au développement d'une thérapeutique active contre le virus. Les premiers traitements antiviraux administrés aux patients se basent sur l'expérience acquise lors des précédentes épidémies de SARS-CoV et MERS-CoV ainsi que sur les recommandations et premiers essais cliniques menés en Chine lors de l'émergence du SARS-CoV-2 (17,18).

Lors de l'épidémie de SARS-CoV en 2002-2003, différents traitements ont été expérimentés avec pour la plupart une activité in-vitro contre le virus et l'impossibilité de conclure à une efficacité in-vivo chez l'homme. Parmi ces thérapeutiques, on retrouve la ribavirine, les corticostéroïdes, l'association lopinavir (LPV) / ritonavir (RTV), l'interféron de type 1 (IFN-1) et les immunoglobulines intraveineuses. (19) Lors de l'épidémie à MERS-CoV en 2012, l'interféron bêta-1b et le LPV/RTV ont montré une efficacité in vitro et chez des primates infectés par le virus (20). Une étude a également montré une efficacité in vitro et in vivo du remdesivir, avec supériorité par rapport au LPV/RTV et IFN (21). Cependant, tous ces traitements testés durant les différentes épidémies à coronavirus manquent de puissance et présentent de nombreux biais. Conclure véritablement concernant leur efficacité est donc impossible.

Les ressources thérapeutiques envisagées pour lutter contre l'épidémie à SARS-CoV-2 consistent : soit à administrer un traitement aux patients visant à empêcher la pénétration ou la réplication du virus chez l'hôte, soit à contrôler la réponse inflammatoire inappropriée, soit à utiliser le sérum de patients guéris chez les malades, soit à mettre au point un vaccin efficace contre la COVID-19.

Il existe différentes stratégies antivirales étudiées initialement dans l'épidémie à SARS-CoV-2. Toutes visent à inhiber une partie du cycle de réplication virale afin de stopper la prolifération du virus dans l'organisme. Les traitements ont tous une activité in vitro connue soit par expérience passée sur le SARS-CoV ou le MERS-CoV, soit par expérimentation sur le SARS-CoV-2.

Un des premiers objectifs est d'empêcher l'entrée du virus dans la cellule hôte, soit en inhibant la protéase TMPRSS2 via le camostatate, soit en inhibant la fusion du virus avec la membrane cellulaire via l'umifenovir (ARBIDOL®), soit en empêchant l'endocytose du virus via la chloroquine et l'hydroxychloroquine. Une action protectrice de la nicotine est aussi suspectée par inhibition compétitive de la nicotine avec le virus, se liant au récepteur nicotinique à l'acétylcholine. Une autre stratégie étudiée vise à empêcher la réplication du virus en inhibant la protéase permettant la synthèse des protéines de structure virale. Des inhibiteurs de la protéase développés contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont montré une efficacité in vitro, en particulier le LPV/RTV. D'autres traitements anti-protéase sont testés comme le darunavir et l'ivermectine. Enfin, des traitements visant à inhiber l'ARN-polymérase ARN-dépendante afin d'empêcher la synthèse de l'ARN génomique présentent un intérêt potentiel. Parmi ces traitements, on retrouve le remdesivir, la ribavirine ou le favipiravir.

D'autres traitements, jouant sur la réponse inflammatoire inappropriée du patient lors de l'infection sont également envisagés. Des traitements comme l'IFN bêta-1a, une cytokine jouant sur la réponse immunitaire antivirale ou encore le tocilizumab, un anticorps monoclonal immunomodulateur de l'IL-6, pourraient également avoir un rôle intéressant dans le contrôle de l'infection à SARS-CoV-2. Un antibiotique de la classe des macrolides, l'azithromycine, a montré in vitro une activité anti virale et possède une activité immunomodulatrice, diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires. (9,18,22)

Classification des traitements à l'essai contre la COVID-19 en fonction de leur mode d'action

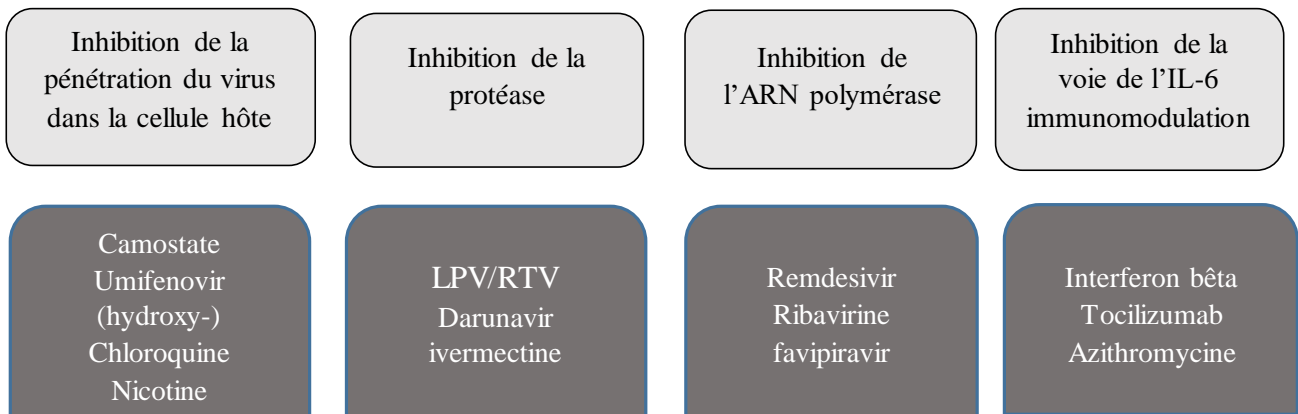


Figure 3 : Schéma récapitulatif des différents traitements à l'étude

#### 1.4.2. Gestion de l'épidémie à SARS-CoV-2 au CHU d'Amiens

Lors de l'arrivée de l'épidémie au CHU d'Amiens, la réanimation cardio thoracique vasculaire et respiratoire (CTVR) a pris la décision de traiter une partie des patients par LPV/RTV, en se basant sur les premiers essais chinois (23) et les connaissances acquises lors des précédentes épidémies à coronavirus. Dès l'initiation de ce traitement, habituellement prescrit chez les patients atteints par le VIH, nous avons constaté la survenue fréquente d'épisodes de bradycardie prolongée, effet rarement décrit et potentiellement lié à la toxicité du traitement sur le nœud atrioventriculaire. Il existe peu de données concernant les troubles du rythme sous LPV/RTV et nous n'avons aucun recul concernant l'emploi de ce traitement chez les malades hospitalisés en soins critiques pour pneumopathie à COVID-19. Au fur et à mesure de l'évolution de l'épidémie, des essais cliniques de grande ampleur ont pris place partout dans le monde. C'est ainsi que le CHU d'Amiens a pris part à l'étude Discovery un mois après avoir commencé à traiter les premiers patients par LPV/RTV.

#### 1.4.3. Essais cliniques : Discovery, Solidarity, Recovery

L'essai DISCOVERY, un essai clinique européen de phase 3, multicentrique, contrôlé, randomisé, ouvert, destiné à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de quatre traitements antiviraux expérimentaux chez les patients adultes hospitalisés pour COVID-19 fut initié en mars 2020 (24). Les quatre traitements les plus prometteurs retenus sont l'hydroxychloroquine, le remdesivir, l'association LPV/RTV et l'IFN bêta. Cet essai comprend 5 bras (soins standards, remdesivir, hydroxychloroquine, LPV/RTV, LPV/RTV + interféron bêta) et concerne les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 prouvée et un besoin de support en oxygène. L'objectif était d'inclure 3100 patients en Europe. L'INSERM est le promoteur de cet essai. Cet essai est mené en complète coordination avec Solidarity, le consortium d'essais cliniques de l'OMS. (25) Outre-manche, l'université d'Oxford a mené une étude comparable, prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique, nommée Recovery visant à tester et évaluer l'efficacité de traitements contre la COVID-19. (26)

## 1.5. Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®)

Un des traitements envisagés dans la lutte contre la réplication virale du SARS-CoV-2 est un inhibiteur de la protéase virale, cette protéase permettant la formation des particules virales actives à partir des protéines synthétisées par la machinerie cellulaire. Cet inhibiteur doit empêcher l'assemblage des virions. Il a pour but de stopper la réplication virale dans l'hôte infecté. Un médicament remplissant la fonction d'inhibiteur de protéase, nommé KALETRA® (Laboratoire Abbott, Chicago, USA), est mis sur le marché depuis 2001. C'est un médicament antirétroviral (ARV) actif sur le VIH. Ce traitement a montré un potentiel intérêt lors des précédentes épidémies à coronavirus de 2002 et 2012, sans toutefois pouvoir conclure avec certitude.

### 1.5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le LPV/RTV est une association entre une molécule de LPV, qui inhibe la protéase virale, et une molécule de RTV, qui empêche la dégradation trop rapide dans l'organisme du LPV par le système hépatique. Le RTV possède un effet dit de « booster ». L'activité antivirale du LPV/RTV est donc due au LPV, le RTV permettant l'augmentation de la concentration plasmatique et de l'efficacité du LPV. Le LPV et RTV sont des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450 (CYP450) (27). Cette association empêche la réplication virale au sein des cellules infectées de l'hôte, sans toutefois permettre l'élimination du virus.

### 1.5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le LPV/RTV est un traitement pouvant être administré de façon indifférente à jeun ou au cours des repas. Cependant, sa biodisponibilité absolue chez l'homme n'a pas été établie. Le traitement se lie en grande majorité aux protéines plasmatiques (alpha-1-glycoprotéine acide et albumine). Le LPV subit principalement un métabolisme oxydatif par le système hépatique via l'isoenzyme CYP3A du CYP450. Le RTV, via son action inhibitrice de l'isoenzyme CYP3A, inhibe donc le métabolisme du LPV et augmente sa concentration plasmatique. Sa clairance rénale est négligeable et il n'est pas éliminé par hémodialyse, étant fortement lié aux protéines plasmatiques. (27)

### 1.5.3. Administration et posologie

La dose recommandée quotidiennement chez les patients traités pour le VIH est de 800mg de LPV et 200mg de RTV, en deux prises par jour. Cette association existe sous forme de comprimé pelliculé ou sirop. Lors de l'administration, les comprimés ne doivent pas être broyés ni coupés ni mâchés. Il n'existe pas d'adaptation de posologie à effectuer en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune contre-indication n'existe chez la femme enceinte et aucun ajustement thérapeutique n'est nécessaire. (28)

### 1.5.4. Indication thérapeutique et contre-indication

Ce traitement est indiqué chez l'adulte et l'enfant dès la naissance infectés par le VIH-1. Il est utilisé en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Le traitement ARV ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère car il n'existe aucune donnée pharmacologique concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit. Le LPV/RTV est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses. En cas d'association avec des médicaments dont le métabolisme est dépendant de l'isoforme CYP3A du CYP450, il existe un risque de majoration de leurs concentrations plasmatiques pouvant prolonger leurs effets thérapeutiques et entraîner des effets indésirables graves. L'association du LPV/RTV avec du millepertuis est contre-indiquée car les préparations contenant cette plante diminuent les concentrations plasmatiques de l'anti-protéase. (28)

### 1.5.5. Effets indésirables (tableau I)

Parmi les effets indésirables connus et fréquents, on retrouve des symptômes digestifs à type de nausées, vomissements et diarrhées. La survenue de pancréatites aiguës est également rapportée, parfois associée à des troubles métaboliques comme une hypertriglycémie. L'élévation des transaminases pouvant évoluer jusqu'à une hépatite sévère a été mise en évidence dans de rares cas chez les patients traités par LPV/RTV présentant une co-infection à l'hépatite C et avec une cytolyse modérée au moment de l'introduction du traitement. (29)

Sur l'électrocardiogramme (ECG), un allongement de l'intervalle PR chez certains sujets sains a été décrit ainsi que de rares cas de bloc auriculoventriculaire (BAV) du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré chez des patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente ou des troubles de

conduction atrioventriculaire. Aucun allongement significatif de l'intervalle QTc n'a été retrouvé dans une étude croisée randomisée contrôlée comparant le RTV/LPV contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine). (27) Une diminution de la clairance à la créatinine peut survenir de façon peu fréquente. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë n'est pas décrite chez les patients sous LPV/RTV. Néanmoins, des cas d'insuffisance rénale ont été constatés chez des patients recevant des inhibiteurs de la protéase (30,31).

**Tableau I** : description des principaux effets indésirables du LPV/RTV connus

Effets indésirables principaux rapportés chez l'adulte au cours des essais cliniques et lors du suivi après commercialisation du LPV/RTV		
Troubles gastro intestinaux	Très fréquent  Fréquent	Diarrhées, nausées, vomissements  Douleurs abdominales, pancréatite aiguë
Affection hépatobiliaires	Fréquent	Hépatite, cytolysé hépatique
Troubles métaboliques	Fréquent	Hypertriglycéridémie, anomalie glucose sanguin
Affection cardiaque	Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire
Affection rénale	Peu fréquent	Diminution de la clairance à la créatinine, néphrite, hématurie, lithiase rénale



## 1.6. Objectif de l'étude

Le but de notre étude était d'étudier la survenue des troubles du rythme et/ou de conduction, notamment la bradycardie sinusale, sous LPV/RTV chez les patients hospitalisés en soins critiques pour une pneumopathie sévère à SARS-CoV-2 au cours de la première vague de l'épidémie ainsi que les facteurs prédictifs de mortalité.

Notre hypothèse principale était que le LPV/RTV était pourvoyeur de bradycardie chez les patients ayant une pneumopathie sévère à SARS-COV-2.

## 2. Matériel et Méthodes

### 2.1. Population de l'étude

Les critères d'inclusion étaient les patients adultes (âge > 18 ans) présentant une pneumopathie sévère secondaire à une infection à SARS-CoV-2, recevant ou non un traitement par LPV/RTV et hospitalisés dans les unités de soins critiques de la Réanimation Polyvalente du CHU d'Amiens au cours de la période s'étendant du 28 février au 1<sup>er</sup> juin 2020 (première vague de l'épidémie). Les critères principaux d'exclusion étaient les femmes enceintes, les patients présentant une pneumopathie à SARS-COV-2 mais hospitalisés en soins critiques pour une autre étiologie et les patients ayant bénéficié d'une administration de LPV/RTV avant leur hospitalisation dans nos unités des soins critiques.

### 2.2. Ethique

Il s'agissait d'une étude ancillaire d'une plus large étude de cohorte observationnelle prospective monocentrique réalisée au CHU d'Amiens en réanimation CTV (NCT04354558). Cette dernière étude ayant pour objectif d'inclure 200 patients, du 1<sup>er</sup> juillet 2020 au mois d'août 2021, afin de décrire l'épidémiologie et le devenir des patients gravement malades atteints par la COVID-19. Cette étude étaient validée par le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II (CHU Amiens, Place Victor Pauchet, 80054 AMIENS CEDEX 1) et la CNIL (Identifiant : PI2020\_843\_0026). Conformément à la loi française relative à la recherche clinique pour les études non interventionnelles, le consentement éclairé n'a pu être dispensé mais les informations orales et écrites ont été fournies chaque fois que possible aux patients et systématiquement à leurs familles en précisant qu'ils pouvaient s'opposer à l'utilisation de leurs données.

### 2.3. Recueil des données

Cette étude prospective était menée de façon monocentrique au CHU d'Amiens au sein des unités de soins critiques de la Réanimation Polyvalente. Les données cliniques, démographiques et biologiques étaient recueillies de façon prospective. L'infection à SARS-CoV-2 était confirmée grâce à la réalisation d'une rT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé à

l'admission du patient. Les patients inclus dans l'étude bénéficiaient de soins symptomatiques standards et d'une administration bi quotidienne de 200mg de LPV en association à 50mg de RTV pendant une durée de dix jours. Le traitement oral était administré par sonde gastrique si le patient était sous ventilation mécanique invasive. Le traitement était administré chaque jour par le personnel paramédical en charge du patient. Un prélèvement sanguin afin d'effectuer un dosage de la concentration plasmatique du traitement était pratiqué toutes les 72h. La concentration plasmatique du traitement était mesurée par une méthode de chromatographie liquide et spectrométrie de masse 72h après la première administration puis toutes les 72h. C'est cette technique de mesure de concentration plasmatique qui fut choisie par analogie à la technique utilisée dans le suivi des patients traités contre le VIH.

### ***Critère de jugement principal***

Le critère de jugement principal de l'étude était la survenue d'une bradycardie lors de l'hospitalisation en unité de soins critiques. La bradycardie était définie comme la survenue d'une fréquence cardiaque inférieure à 60bpm pendant une période de plus de 24h (32). Chaque patient a bénéficié de la réalisation d'un ECG avant le début de l'administration du traitement étudié, ne montrant pas de trouble de la conduction. Les patients bénéficiaient d'un monitoring hémodynamique continu 24h/24h, incluant l'enregistrement de la fréquence cardiaque via un ECG à 5 brins. Tous les moniteurs étaient reliés à un système informatisé permettant l'extraction de toutes les données acquises.

## 2.4. Analyse statistique

La population de l'étude était divisée en deux groupes selon l'administration ou non de LPV/RTV puis selon la survenue ou non d'un épisode de bradycardie dans le groupe LPV/RTV. Les variables continues étaient présentées sous forme de moyenne +/- écart type ou médiane +/- intervalle interquartile. Les variables quantitatives étaient exprimées en nombre (%). Les variables quantitatives étaient explorées par le test de Mann Whitney. Les variables qualitatives étaient explorées par le test exact de Fisher ou de Chi-2 selon les effectifs. Une courbe ROC était réalisée pour évaluer la performance diagnostique du dosage de RTV à J3 et l'âge à identifier les patients présentant une bradycardie sous LPV/RTV. La différence des aires sous la courbe (AUC) était évaluée par le test de Delong. Le seuil optimal de l'âge était réalisé par le test de Youden.

L'analyse des variables associées à la survenue d'une bradycardie sous LPV/RTV était effectuée par une régression logistique. Dans un second temps, une analyse de survie par un modèle de régression de COX était effectuée pour déterminer les variables associées à la mortalité à 90 jours dans la population générale admise en soins critiques pour pneumopathie à COVID-19. L'analyse de la survie à 90 jours entre les 2 groupes était évaluée par les courbes de Kaplan-Meier et un test de Log-Rank.

La limite de signification statistique était un  $p < 0,05$  avec un intervalle de confiance à 95%. Toutes les valeurs de p étaient les résultats de tests bilatéraux. Toutes les analyses statistiques étaient effectuées avec le logiciel IBM SPSS (SPSS, version 24, IBM, New York, NY).

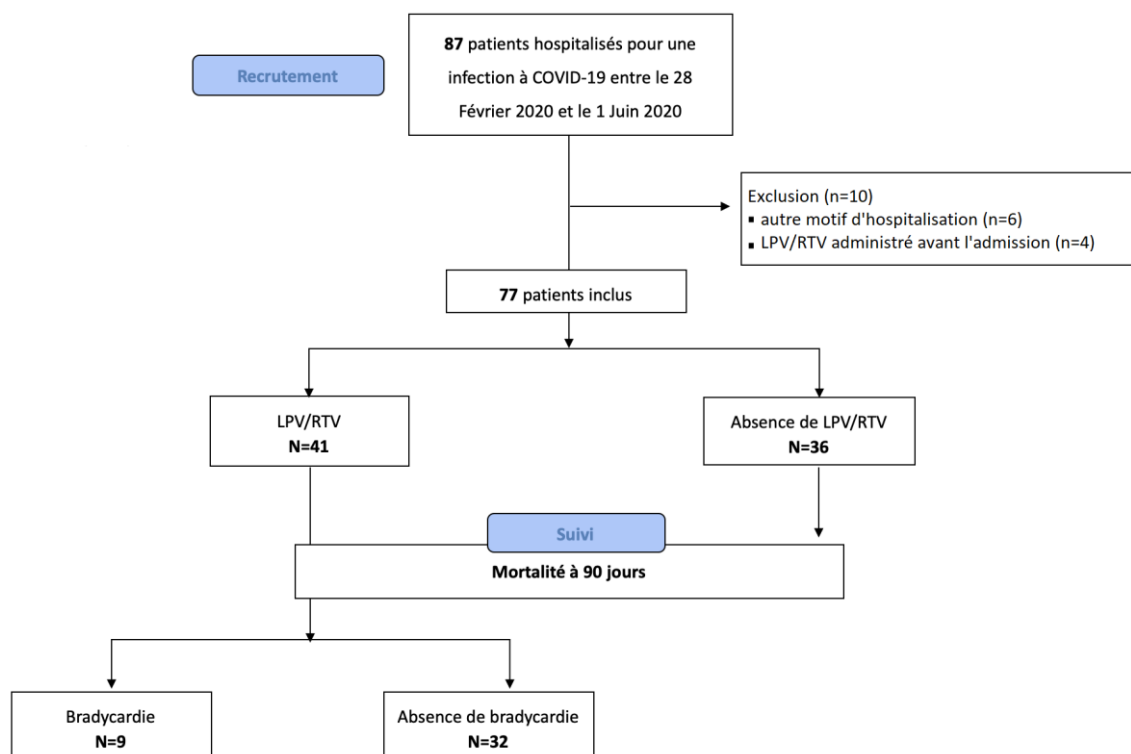


### 3. Résultats

#### 3.1. Caractéristiques générales de la population incluse dans l'étude (tableau II)

Du 28 février au 1<sup>er</sup> juin 2020, 87 patients étaient hospitalisés dans les unités de soins critiques de la Réanimation Polyvalente du CHU d'Amiens pour une pneumopathie sévère à SARS-COV-2. Parmi ces 87 patients, 10 étaient exclus dont 6 (soit 7%) pour un motif d'hospitalisation autre qu'une infection à SARS-CoV-2 et 4 (soit 5%) pour administration du traitement par LPV/RTV avant leur admission dans le service. Au total, 77 patients étaient inclus dans l'étude (**diagramme de flux, figure 4**) avec 53% des patients (n=41/77) ayant eu du LPV/RTV et 47% (n=36/77) n'ayant pas reçu de LPV/RTV. Dans le groupe LPV/RTV, les patients étaient divisés en deux groupes selon la survenue ou non d'une bradycardie. Dans le groupe LPV/RTV, 22% des patients (n=9/41) ont développé une bradycardie.

Figure 4 : Diagramme de flux



Notre population était âgée de 63 [55-69] ans, principalement de sexe masculin (n=53/77 ; 69%) avec un IMC médian à 30.1 [26.7-33.7] kg.m<sup>2</sup>. Les principales comorbidités retrouvées étaient l'hypertension artérielle (54%), le diabète (25%) et la dyslipidémie (27%). Les symptômes principaux lors de la survenue de la maladie étaient une toux chez 64% des patients ainsi qu'une dyspnée chez 82%. Le délai médian entre les premiers symptômes et l'hospitalisation en soins intensifs était de 8 [6-12] jours. L'IGS II médian était de 41 [21-63], ce qui correspond à une mortalité prédite de 26.6%.

Les différents groupes de l'étude étaient comparables entre eux.

**Tableau II** : Caractéristiques démographiques de la population

Caractéristiques	Population générale (n=77)	Groupe sans LPV/RTV (n=36)	Groupe LPV/RTV (n=41)	Valeur-P
Age (année)	63 [55-69]	62 [56-69]	64 [55-71]	0.62
IMC (kg.m <sup>2</sup> )	30.1 [26.7-33.7]	30.4 [26.7-33.2]	29.7 [26.6-34.2]	0.64
IGS II	41 [21-63]	31 [20-63]	46 [21-69]	0.20
Sexe masculin n (%)	53 (69)	27 (75)	26 (63)	0.32
<b>Antécédents médicaux n (%)</b>				
Aucun	9 (13)	5 (14)	4 (10)	0.72
Hypertension artérielle	42 (54)	21 (58)	21 (51)	0.64
Diabète	19 (25)	12 (33)	7 (17)	0.11
Dyslipidémie	21 (27)	10 (28)	11 (27)	0.56
Tabagisme	8 (10)	3 (8)	5 (12)	0.71
BPCO	5 (6)	2 (5)	3 (7)	0.56
Immunodépression	9 (12)	5 (14)	4 (10)	0.72
Asthme	3 (4)	1 (3)	2 (5)	-
Coronaropathie	9 (12)	5 (14)	4 (10)	0.72
AOMI	3 (4)	3 (8)	0 (0)	0.09
<b>Médicaments n (%)</b>				
Statine	22 (28)	11 (30)	11 (27)	0.80
Bétabloquant	21 (27)	10 (28)	11 (27)	0.53
IEC	16 (21)	5 (14)	11 (27)	0.26
ARA II	11 (14)	4 (11)	7 (17)	0.53
Inhibiteur calcique	16 (21)	7 (19)	9 (22)	1
Diurétique	21 (27)	11 (30)	10 (24)	0.61
Anticoagulant oraux	12 (15)	5 (14)	7 (17)	0.76
Antiagrégant plaquettaire	20 (26)	8 (22)	12 (29)	0.61
Metformine	12 (16)	7 (19)	5 (12)	0.52
<b>Symptômes n (%)</b>				
Toux	49 (64)	18 (50)	31 (76)	0.22
Dyspnée	63 (82)	28 (78)	35 (85)	0.55
Anosmie	3 (4)	1 (3)	2 (5)	1
Douleur thoracique	4 (5)	1 (3)	3 (7)	0.61
Céphalées	5 (6)	1 (3)	4 (10)	0.36
Douleur abdominale	7 (9)	4 (11)	3 (7)	0.69
Diarrhée	13 (17)	8 (22)	5 (12)	0.36
Délai entre 1ers symptômes et admission en soins critiques (jours)	8 [6-12]	8 [6.5-13.0]	8 [5.5-12.0]	0.58

*Légende* : les données sont présentées sous forme de médiane [intervalle interquartile] ou de nombre (pourcentage). AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ARA 2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IMC : indice de masse corporelle ; IGS II : index de gravité simplifié II ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; SI : soins intensifs.



### 3.2. Caractéristiques cliniques et paracliniques de la population à l'admission (tableaux III et IV)

Les patients étaient stables sur le plan hémodynamique à leur entrée dans le service de réanimation avec une PAM médiane à 88 [78-102] mmHg, une fréquence cardiaque médiane à 88 [76-95] bpm. La SpO2 médiane était à 96 [93-99] % avec une PaO2 médiane à 83 [70-121] mmHg. Aucun patient ne présentait de pneumopathie bactérienne associée lors de l'admission. Les anomalies scannographiques principalement retrouvées au scanner thoracique étaient des opacités en verre dépoli (82%) et des condensations alvéolaires (54%). Le traitement administré en priorité aux patients était le LPV/RTV (53%). Certains patients ont reçu de l'hydroxychloroquine (32%) associé ou non à l'azythromycine (40%).

Selon les critères définis par l'OMS, 56 patients soit 100% présentaient une forme critique de COVID-19, sous ventilation mécanique invasive. Au total, 11 patients soit 14% ont présenté une bradycardie avec une différence significative entre les groupes avec et sans LPV/RTV (n=2/36, 5% vs. n=9/41, 22% ; p= 0.05).

**Tableau III** : caractéristiques cliniques et paracliniques de la population

Caractéristiques	Population générale (n=77)	Groupe sans LPV/RTV (n=36)	Groupe LPV/RTV (n=41)	Valeur-P
<b>Hémodynamique à l'arrivée</b>				
PAS (mmHg)	132 [114-148]	129 [111-143]	138 [115-153]	0.39
PAM (mmHg)	88 [78-102]	100 [90-106]	86 [80-104]	0.54
PAD (mmHg)	70 [61-83]	70 [61-84]	71 [61-83]	0.89
FC (bpm)	88 [76-95]	83 [66-95]	88 [80-95]	0.12
SpO2 (%)	96 [93-99]	96 [93-98]	96 [94-99]	0.76
<b>Mode de ventilation</b>				
VNI à l'arrivée n (%)	37 (48)	15 (42)	22 (54)	0.36
PaO2 à l'arrivée (mmHg)	83 [70-121]	76 [63-102]	87 [72-134]	0.33
<b>Co-infection pulmonaire n (%)</b>				
Pneumopathie bactérienne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Infection virale	1 (1)	0 (0)	1 (2)	-
<b>Scanner thoracique (n=63/77) n (%)</b>				
Opacités en verre dépoli	63 (100)	30 (83)	33 (80)	0.66
Condensation alvéolaire	42 (67)	21 (58)	21 (51)	0.81
Crazy paving	23 (36)	11 (30)	12 (29)	1
Atteinte parenchymateuse > 50%	26 (41)	16 (44)	10 (24)	0.71
Embolie pulmonaire	1 (1)	0 (0)	1 (2)	-
<b>Traitement spécifique n (%)</b>				
LPV/RTV	41 (53)	-	41 (100)	-
Hydroxychloroquine	25 (32)	19 (53)	6 (15)	0.001
Azythromycine	31 (40)	19 (53)	12 (29)	0.040
Remdesevir	1 (1)	1 (3)	0 (0)	-
Glucocorticoïdes	6 (8)	3 (8)	3 (7)	-
<b>Groupe critique selon l'OMS (n=56/77) n (%)</b>				
Score SOFA cv >2	28 (50)	4 (11)	5 (12)	0.58
Ventilation mécanique	56 (100)	23 (64)	33 (80)	0.12
Bradycardie n (%)	11 (14)	2 (5)	9 (22)	<b>0.05</b>

*Légende* : les données sont présentées sous forme de médiane [intervalle interquartile] ou de nombre (pourcentage). bpm : battement par minute ; PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; PAD : pression artérielle diastolique ; FC : fréquence cardiaque ; SpO2 : saturation pulsée en oxygène ; mmHg : millimètre de mercure ; VNI : ventilation non invasive ; PaO2 : pression artérielle en oxygène ; LPV/RTV : lopinavir/ritonavir ; SOFA cv: sequential organ failure assessment cardio vasculaire ; OMS : organisation mondiale de la santé.

Sur le plan biologique, les patients hospitalisés présentaient une lymphopénie avec une différence significative entre le groupe recevant du LPV/RTV et celui n'en recevant pas (700 [500-1000] VS 800 [600-1050] éléments.mm<sup>-3</sup> ; p=0.04). Une différence significative entre les deux groupes concernant le nombre de leucocytes (8800 [5700-12900] VS 7000 [5550-10050] éléments.mm<sup>-3</sup> ; p=0.015) était mise en évidence. Les patients hospitalisés n'avaient pas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) à l'admission (créatinine médiane à 73 [53-139] µmol/l), le fibrinogène était élevé (médiane à 6.4 [7-7.7] g.l<sup>-1</sup>) et la troponine et le BNP étaient respectivement en médiane à 25 [12-138] ng ml<sup>-1</sup> et 91 [44-203] pg/ml.

**Tableau IV** : Caractéristiques biologiques de la population

Données biologiques	Population générale (n=77)	Groupe sans LPV/RTV (n=36)	Groupe LPV/RTV (n=41)	Valeur-P
<b>A l'admission</b>				
Leucocytes éléments.mm <sup>-3</sup>	7850 [5700-10775]	8800 [5700-12900]	7000 [5550-10050]	<b>0.015</b>
Lymphocytes éléments.mm <sup>-3</sup>	750 [500-1000]	700 [500-1000]	800 [600-1050]	<b>0.04</b>
Créatinine (µmol/l)	73 [53-139]	68 [53-112]	74 [56-164]	0.66
CRP (mg l <sup>-1</sup> )	175 [107-258]	169 [114-258]	177 [95-295]	0.71
Lactate (mmol l <sup>-1</sup> )	1.7 [1.1-2.1]	1.3 [1.1-2.0]	1.8 [1.3-2.1]	0.16
PCT (µg l <sup>-1</sup> )	0.58 [0.18-1.64]	0.75 [0.16-2.88]	0.48 [0.18-1.3]	0.13
Plaquettes x 10 <sup>9</sup> .l <sup>-1</sup>	212 [153-283]	259 [171-304]	201 [135-254]	0.51
Fibrinogène (g l <sup>-1</sup> )	6.4 [7-7.7]	6.5 [4.7-8.0]	5.9 [4.5-7.37]	0.49
TP (%)	73 [61-79]	72 [61-79]	73 [61-79]	0.48
TCA (ratio)	1.25 [1.01-1.38]	1.19 [1.07-1.37]	1.25 [1.10-1.39]	0.75
Troponine Tc HS (ng ml <sup>-1</sup> )	25 [12-138]	34 [12-138]	23 [10-192]	0.51
Hémoglobine (g l <sup>-1</sup> )	12.2 [11.1-13.1]	11.8 [10.9-12.7]	12.4 [11.1-13.4]	0.09
BNP (pg/ml)	91 [44-203]	91 [49-256]	79 [40-181]	0.12

**Légende** : les données sont présentées sous forme de médiane [intervalle interquartile]. BNP : brain natriuretic peptide ; CRP : protéine C réactive ; PCT : procalcitonine ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : taux de prothrombine.

### 3.3. Evolution de la population au cours de l'hospitalisation (tableau V)

Au cours de l'hospitalisation, 73% (n=56/77) des patients étaient mis sous ventilation mécanique invasive, pour une durée médiane de 19 [11-29] jours. Aucune différence significative n'était retrouvée concernant la durée de ventilation mécanique entre les patients ayant reçu du LPV/RTV ou non (19 [13-30] VS 17 [10-29] jours ; p=0.21). La durée médiane entre l'admission en réanimation et l'intubation orotrachéale était de 1 [0-2] jour. Au total, 17% des patients avaient nécessité le recours à l'ECMO. Plus de la moitié des patients (56%) ont présenté une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM). Une IRA stade KDIGO supérieur ou égal à 1 s'est développée chez 39% des patients avec mise en évidence d'une différence significative entre les groupes avec et sans RTV/LPV (n=10/36, 28% VS n=20/41, 49% ; p=0.05). 18% des patients ont bénéficié d'une épuration extra-rénale (EER).

**Tableau V** : Evolution et complications au cours du séjour

	<b>Population générale (n=77)</b>	<b>Groupe sans LPV/RTV (n=36)</b>	<b>Groupe LPV/RTV (n=41)</b>	<b>valeur-P</b>
Ventilation mécanique n (%)	56 (73)	23 (64)	33 (80)	0.12
Durée entre admission en SI et IOT (jours)	1 [0-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	0.20
ECMO n (%)	13 (17)	6 (17)	7 (17)	0.61
<b>Evolution respiratoire n (%)</b>				
PAVM	43 (56)	18 (50)	25 (61)	0.36
Aspergillose	5 (6)	2 (6)	3 (7)	1
Trachéotomie	11 (14)	3 (8)	8 (19)	0.23
Durée de VM (jours)	19 [11-29]	19 [13-30]	17 [10-29]	0.21
<b>Complications thrombo-emboliques n (%)</b>				
Phlébite	7 (9)	4 (11)	3 (7)	0.69
Embolie pulmonaire	9 (12)	7 (19)	2 (5)	0.07
<b>EER n (%)</b>	14 (18)	6 (17)	8 (19)	0.51
<b>IRA KDIGO</b>				
- Stade > 1	30 (39)	10 (28)	20 (49)	<b>0.05</b>
Choc cardiogénique n (%)	3 (4)	2 (6)	1 (2)	0.59
<b>Résultats</b>				
Mortalité à 30 jours n (%)	13 (17)	9 (25)	4 (10)	0.12
Mortalité à 90 jours n (%)	20 (26)	11 (31)	9 (22)	0.44
Durée de séjour en SI (jours)	19 [7-29]	13 [7-26]	21 [8-33]	0.54

*Légende* : les données sont présentées sous forme de médiane [intervalle interquartile] ou de nombre (pourcentage). ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle ; EER : épuration extra-rénale ; IOT : intubation orotrachéale ; SI : soins intensifs ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; VM : ventilation mécanique ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; KDIGO : kidney disease : improving global outcomes.

### 3.4. Comparaison des patients avec et sans bradycardie dans le groupe LPV/RTV

Au total, 41 patients ont reçu du LPV/RTV et 9 (soit 22%) d'entre eux étaient bradycarde, dont une majorité d'hommes (n=7/9 soit 77%). Les patients présentant un épisode de bradycardie étaient significativement plus âgés (62 [54-68] VS 73 [62-80] ans ; p=0.009). Le score SOFA, critère prédictif de mortalité, était comparable à l'admission (6 [2-10] VS 8 [4-12] ; p=0.31). Concernant les paramètres biologiques à l'inclusion, la seule différence significative retrouvée entre les deux groupes était le taux de lymphocytes. En effet, la lymphopénie était plus profonde chez les patients qui étaient bradycarde (500 [265-1050] VS 710 [600-800] éléments.mm<sup>-3</sup> ; p=0.006) (tableau VI).

**Tableau VI** : comparaison de la bradycardie dans le groupe LPV/RTV : données cliniques

Données cliniques	Absence de bradycardie (n=32)	Bradycardie (n=9)	Valeur-P
Age, (années)	62 [54-68]	73 [62-80]	<b>0.009</b>
IMC, (kg.m <sup>-2</sup> )	30 [27-34]	27 [25-34]	0.273
Genre masculin, n (%)	21 (65)	7 (77)	0.39
Score SOFA à l'admission	6 [2-10]	8 [4-12]	0.31
<b>Traitement au long court, n (%)</b>			
IEC	7 (21)	3 (33)	0.66
ARA 2	5 (15)	3 (33)	0.34
Bétabloquants	9 (28)	2 (22)	0.54
Diurétiques	10 (31)	1 (11)	0.22
Inhibiteurs calciques	7 (21)	2 (22)	0.65
<b>Paramètres biologiques à l'inclusion</b>			
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	134 [80-157]	117 [102-180]	0.69
CRP (mg.l <sup>-1</sup> )	185 [63-298]	158 [123-338]	0.96
Procalcitonine (ug. l <sup>-1</sup> )	0.21 [0.12-1.4]	0.23 [0.14-1.2]	0.93
Lymphocyte éléments.mm <sup>-3</sup>	710 [600-800]	500 [265-1050]	<b>0.006</b>
ASAT (UI/l)	49 [37-82]	41 [36-70]	0.87
ALAT (UI/l)	34 [27-63]	37 [21-57]	0.89
TCA (ratio)	70 [60-81]	70 [69-79]	0.72
Troponine (ng.ml)	141 [17-646]	16 [8-55]	0.37
BNP (pg.ml)	60 [35-160]	33 [22-251]	0.58

**Légende** : les données sont présentées sous forme de médiane [intervalle interquartile] ou de nombre (pourcentage). ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; BNP : brain natriuretic peptide ; IMC : indice de masse corporelle ; SOFA : sequential organ failure assessment ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA 2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ; CRP : protéine C réactive ; PCT : procalcitonine ; TCA : temps de céphaline activée.

### 3.4.1. Comparaison des données rythmiques sous LPV/RTV (tableau VII)

Aucun des patients ne présentait de pathologie préexistante du nœud atrioventriculaire sur l'ECG initial pouvant être responsable de bradycardie (PR : 160 [152-180] VS 160[160-180] ms ; p=0.59). Par ailleurs, il n'existait pas de bloc de branche ni d'allongement de l'intervalle QTc. La fréquence cardiaque médiane à l'admission était à 88bpm. Aucun patient n'a eu d'épisode de bradycardie au cours des quarante-huit premières heures d'administration du LPV/RTV. L'initiation du traitement par LPV/RTV a été effectuée au même stade d'évolution de la maladie pour tous les patients (8[7-12] VS 11[7-16] jours ; p=0.23), au minimum à partir du huitième jour. La bradycardie a duré moins de trois jours pour tous les patients (48 [40-68] heures). La majorité des patients a présenté une bradycardie sinusale (n=8/9 soit 89%) et un patient (soit 11%) a développé un bloc de conduction du troisième degré. Il n'y avait pas de dyskaliémie concomitante à la survenue du trouble du rythme.

**Tableau VII** : comparaison de la bradycardie dans le groupe LPV/RTV : données rythmiques

Données	Absence de bradycardie (n=32)	Bradycardie (n=9)	Valeur-P
<b>ECG à l'admission</b>			
Fréquence cardiaque (bpm)	88 [80-102]	88 [77-92]	0.69
Onde P (ms)	80 [60-100]	80 [60-100]	0.95
PR (ms)	160 [152-180]	160 [160-180]	0.59
QRS (ms)	90 [80-95]	95 [90-100]	0.21
QTc (ms)	437 [420-460]	410 [380-440]	0.19
Délai entre premiers symptômes et administration de RTV/LPV (jour)	8 [7-12]	11 [7-16]	0.23
Délai entre prise de RTV/LPV et bradycardie (jour)	-	6 [2-8]	-
<b>Caractéristiques ECG de la bradycardie</b>			
Durée (heures)	-	48 [40-68]	-
Fréquence cardiaque (bpm)	-	46 [40-49]	-
Bradycardie sinusale, n (%)	-	8 (89)	-
BAV 3° degré, n (%)	-	1 (11)	-
Kaliémie (mmol.l <sup>-1</sup> )	-	4.3 ± 0.7	-

*Légende* : les données sont présentées sous forme de médiane [intervalle interquartile] ou de nombre (pourcentage). BAV : bloc atrioventriculaire ; bpm : battement par minute.

### 3.4.2. Evolution des patients sous LPV/RTV et impact de la bradycardie (tableau VIII)

Les patients recevaient les mêmes traitements durant leur séjour en réanimation et ces médicaments n'étaient pas inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 du CYP450. On retrouvait une concentration plasmatique en RTV significativement plus élevée à 72H du début de l'administration du LPV/RTV chez les patients ayant fait une bradycardie (652 [406-1176] VS 1249 [820-1374] ng/ml ;  $p=0.036$ ). Chez les patients ayant des concentrations plasmatiques de RTV/LPV trop élevées, la posologie était divisée par deux jusqu'au dosage suivant. Le patient ayant présenté un BAV du troisième degré a bénéficié d'une interruption de traitement. Les dosages plasmatiques du RTV au 7<sup>e</sup> jour et du LPV au 3<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jour ainsi que les doses cumulées étaient comparables chez tous les patients. Cependant, les écarts interquartiles entre les différentes concentrations plasmatiques de RTV ou LPV étaient très étendus. Aucune différence significative n'était mise en évidence concernant la survenue d'une défaillance rénale ou respiratoire chez les patients ayant fait un épisode de bradycardie, ni en terme de mortalité.

**Tableau VIII** : comparaison de la bradycardie dans le groupe LPV/RTV : évolution

	<b>Absence de bradycardie (n=32)</b>	<b>Bradycardie (n=9)</b>	<b>Valeur-P</b>
<b>Médicaments n (%)</b>			
Pantoprazole	17 (53)	3 (33)	0.45
Propofol	21 (65)	5 (55)	0.70
Midazolam	6 (18)	3 (33)	0.38
Sufentanyl	23 (71)	9 (100)	0.16
Amines vasopressives	23 (72)	8 (88)	0.41
<b>Traitement de la bradycardie n (%)</b>			
Isoprenaline,	–	1 (11)	–
Entraînement electrosystolique	–	1 (11)	–
Pacemaker	–	0 (0)	–
Diminution posologie LPV/RTV	–	4 (44)	–
Arrêt LPV/RTV	–	1 (11)	–
<b>Dosage plasmatique de RTV (ng/mL)</b>			
○ Jour 3	652 [406-1176]	1249 [820-1374]	<b>0.036</b>
○ Jour 7	539 [425-913]	617 [344-1417]	0.73
<b>Dosage plasmatique de LPV (ng/mL)</b>			
○ Jour 3	14900 [10120-21480]	19850 [14960-21945]	0.49
○ Jour 7	13640 [690-15760]	16350 [4211-24240]	0.14
Durée LPV/RTV ( <i>jours</i> )	6 [4-9]	7 [6-9]	0.38
Dose cumulée RTV ( <i>mg</i> )	650 [350-925]	900 [660-1150]	0.09
Dose cumulée LPV ( <i>mg</i> )	2600 [1400-3700]	3600 [2650-4600]	0.10
<b>Résultat n (%)</b>			
Insuffisance rénale aiguë	7 (22)	4 (44)	0.381
❖ EER	4 (58)	4 (100)	0.142
Ventilation mécanique	23 (71)	9 (100)	0.16
Décès	8 (25)	3 (33)	1

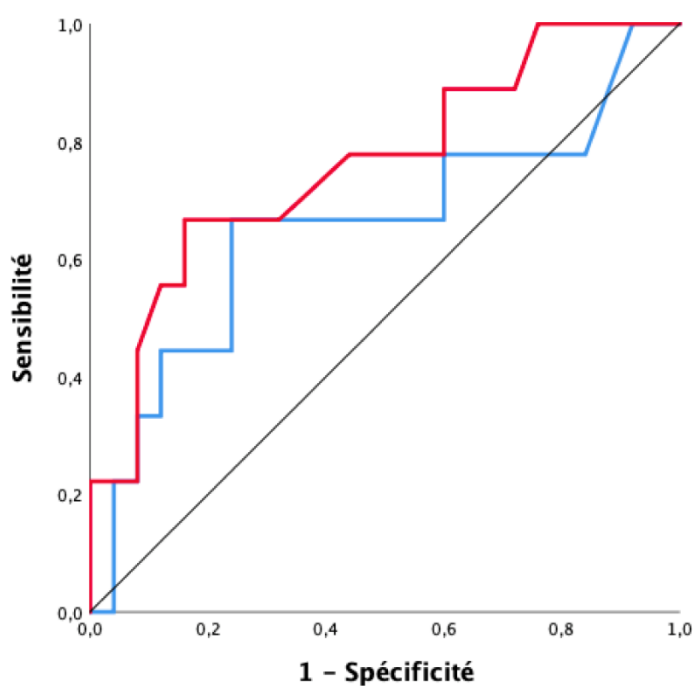
*Légende* : les données sont présentées sous forme de médiane [intervalle interquartile] ou de nombre (pourcentage). EER : épuration extra-rénale



### 3.5. Comparaison des facteurs de survenue d'une bradycardie sous LPV/RTV

La comparaison des AUC montrait que l'âge présentait une AUC plus importante (AUC=0.76 ; IC95% [0.57-0.95] ;  $p < 0.05$ ) que le dosage du RTV au 3<sup>e</sup> jour de l'administration du traitement LPV/RTV, comme facteur de survenue d'une bradycardie (**Figure 5**). La valeur seuil de l'âge était de 70 ans avec une sensibilité de 67% et une spécificité de 84%.

**Figure 5 :** Comparaison des AUC entre le dosage du RTV à J3 et l'âge comme facteurs prédictifs de survenue d'une bradycardie.



	AUC	95% CI	P value	Cut off	Sensibilité	Spécificité
<b>Ritonavir J3</b> <span style="color: blue;">—</span>	0.63	0.41-0.88	0.17	-	-	-
<b>Age</b> <span style="color: red;">—</span>	0.76	0.57-0.95	0.021	70	67 %	84%

*Légende : AUC : area under courbe ; CI : intervalle de confiance.*

En régression logistique univariée (Tableau IX), l'âge supérieur à 70 ans était un critère prédictif de survenue de bradycardie sous LPV/RTV chez les patients atteints d'une pneumopathie sévère à SARS-CoV-2 (OR= 10.8, IC 95% [2.08-58.1] ; p=0.006).

**Tableau IX** : Régression logistique univariée des facteurs prédictifs de survenue d'une bradycardie sous LPV/RTV

Variables	Régression logistique - Univariée	
	OR (95% CI)	P
<b>Age &gt; 70 ans</b>	10.8 (2.08-58.1)	<b>0.006</b>
<b>Ritonavir (augmentation d'une unité)</b>	1.00 (1.0-1.02)	0.23

*Légende* : OR : odds ratio ; CI : intervalle de confiance

### 3.6. Modèle de régression de COX

Les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients, lors de leur admission en réanimation pour pneumopathie à COVID-19, associées à une augmentation de la mortalité à 90 jours et identifiées par le modèle de régression de COX, étaient l'intubation oro-trachéale (HR=8.3 [1.11-62.1] ; p=0.039), la mise sous ECMO (HR=3.19 [1.25-8.1] ; p=0.015) et un score SOFA cardiovasculaire > 3 (HR=4.56 [1.74-11.9] ; p=0.002) (tableau X) en univarié. En multivarié, uniquement le SOFA CV > 3 (HR=3.73 [1.29-10.82] ; p=0.015) était associé à une augmentation de la mortalité à 90 jours.

**Tableau X** : analyse multivariée de la mortalité à 90 jours par un modèle de Cox en fonction des caractéristiques cliniques et paracliniques de la population générale lors de l'admission en soins critiques.

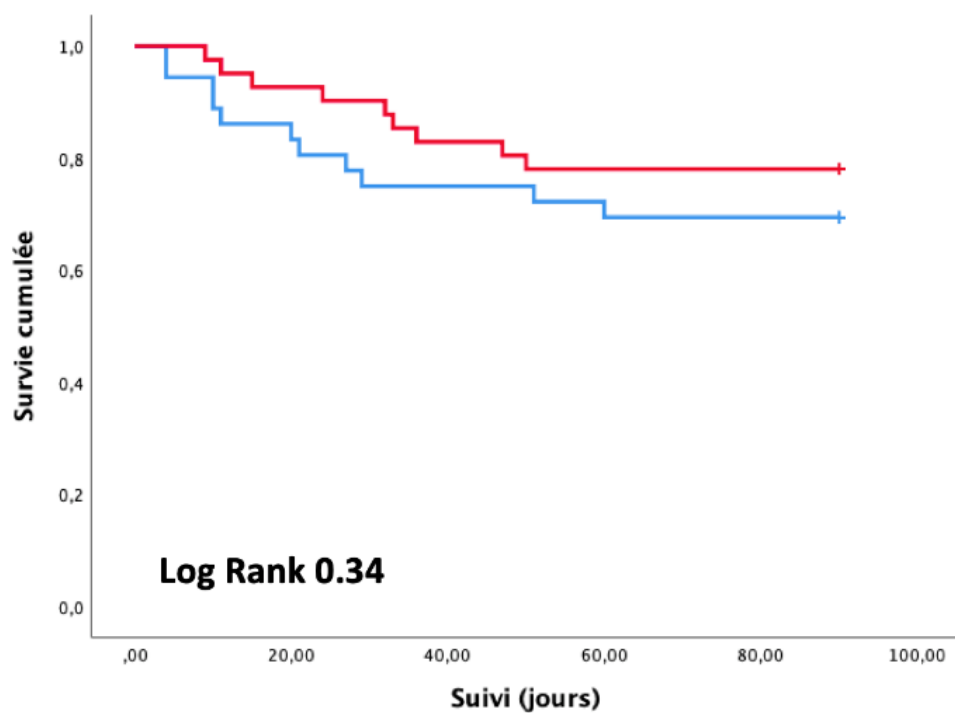
Variables	Mortalité à 90 jours			
	Analyse Univariée		Analyse Multivariée	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
<b>Age &gt; 65 ans</b>	1.56 [0.64-3.74]	0.32	-	
<b>IMC &gt; 30 kg.m<sup>-2</sup></b>	0.64 [0.23-1.71]	0.39	-	
<b>HTA</b>	1.05 [0.42-2.56]	0.45	-	-
<b>Diabete</b>	0.94 [0.34-2.59]	0.90	-	-
<b>Intubation oro-trachéale</b>	8.3 [1.11-62.1]	<b>0.039</b>	-	-
<b>ECMO</b>	3.19 [1.25-8.1]	<b>0.015</b>	2.16 [0.78-6.01]	0.13
<b>LPV/RTV</b>	0.86 [0.35-2.061]	0.86	-	-
<b>P/F</b>				
- <b>150-300</b>	1.66 [0.68-4.01]	0.82	-	-
- <b>&lt; 150</b>	2.06 [0.82-5.1]	0.12	-	-
<b>SOFA</b>				
- <b>SOFA cardiovasculaire &gt; 3</b>	4.56 [1.74-11.9]	<b>0.002</b>	3.73 [1.29-10.82]	<b>0.015</b>
- <b>SOFA rein &gt; 2</b>	0.91 [0.31-2.71]	0.85		

*Légende* : HTA : hypertension artérielle ; HR : hazard ratio ; IMC : indice de masse corporelle ; CI : intervalle de confiance ; ECMO : extracorporeal membrane oxygenation ; P/F : rapport PaO<sub>2</sub> sur FiO<sub>2</sub> ; LPV/RTV : lopinavir/ritonavir ; SOFA : sepsis-related organ failure assessment.

### 3.7. Analyse de la survie

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier montrait que la survie à 90 jours était de 78% dans le groupe LPV/RTV et de 69% dans le groupe n'ayant pas eu de LPV/RTV. Il n'existait pas de différence significative sur la mortalité à 90 jours entre les 2 groupes (log Rank à 0.34).

**Figure 6 :** Courbe de Kaplan Meier : Mortalité à 90 jours chez les patients traités ou non par RTV/LPV

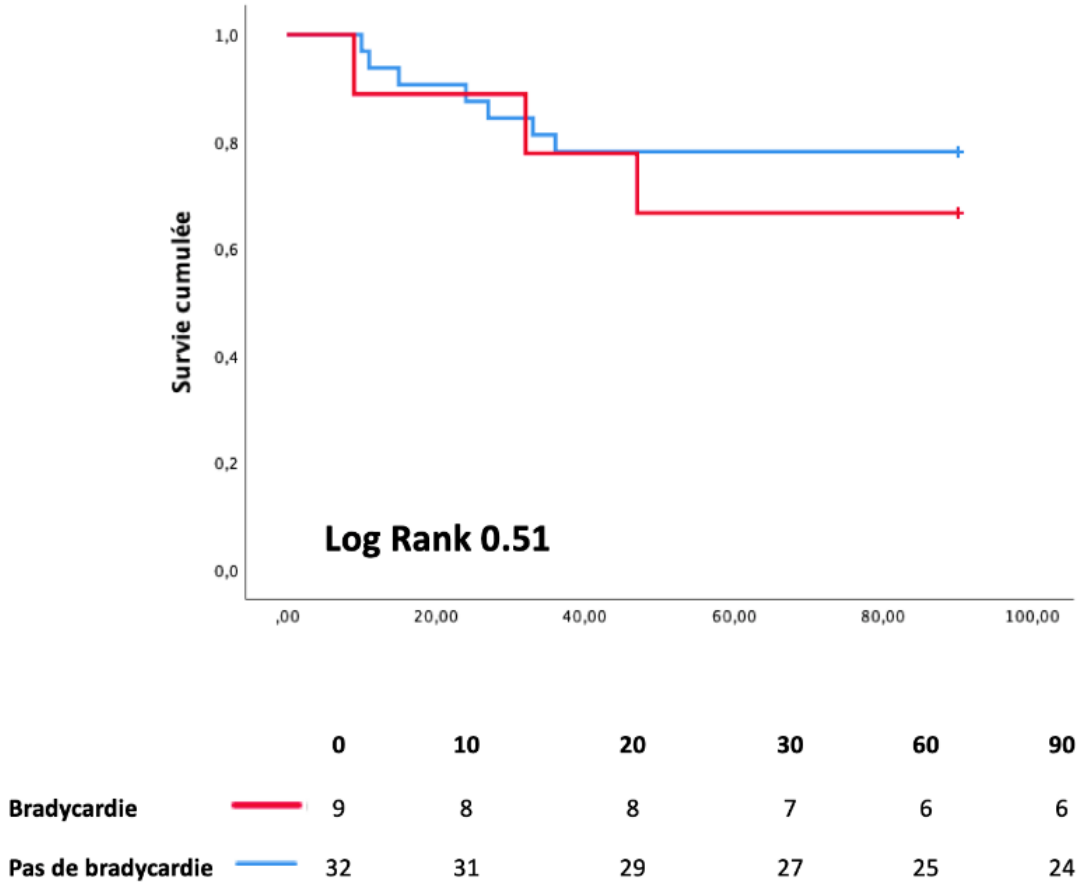


	0	10	20	30	60	90
<b>LPV/RTV</b> <span style="color: red;">—</span>	41	40	38	36	32	32
<b>Pas de LPV/RTV</b> <span style="color: blue;">—</span>	36	33	30	27	25	25

*Légende :* Log Rank P avec valeur-P<0.05.

Dans le groupe LPV/RTV, la survie à 90 jours des patients ayant développé une bradycardie était de 67%. Il n'existait pas de différence significative sur la mortalité à 90 jours entre les 2 groupes (log Rank à 0.51).

**Figure 7** : Courbe de Kaplan Meier : Mortalité à 90 jours dans le groupe LPV/RTV en fonction de la survenue d'une bradycardie.



*Légende* : Log Rank P avec valeur-P<0.05.

## 4. Discussion

Les résultats de notre étude évaluant les troubles du rythme sous LPV/RTV chez les patients hospitalisés en soins critiques pour une pneumopathie sévère à SARS-COV-2 durant la première vague épidémique française montraient que : (1) le LPV/RTV est associé à la survenue d'une bradycardie, (2) l'âge > 70 ans augmente le risque de présenter une bradycardie sous LPV/RTV, (3) le LPV/RTV est associé à l'IRA avec un stade KDIGO >1, (4) le LPV/RTV n'augmentait pas la mortalité à 90 jours et (5) la mortalité à 90 jours était de 26% dans la population générale.

### *LPV/RTV et bradycardie*

Les résultats de notre étude suggéraient une association entre le LPV/RTV et la survenue d'une bradycardie chez les patients hospitalisés en réanimation pour pneumopathie sévère à SARS-CoV-2 (9/41 VS 2/36 ; p=0.05). La bradycardie ne fait pas partie des effets secondaires connus et fréquemment décrits de ce traitement (28). Cependant, chez les patients atteints du VIH-1 et recevant du LPV/RTV, l'apparition de troubles du rythme ou de la conduction était rapportée dans plusieurs études (33–36).

En effet, le traitement antirétroviral (ARV) LPV/RTV est un puissant inducteur enzymatique inhibant le métabolisme hépatique du CYP450 (37), responsable d'interactions médicamenteuses (38) pouvant induire des bradycardies. Des effets indésirables cardiovasculaires, à type d'allongement de l'intervalle PR ou de l'intervalle QT sur l'ECG, peuvent apparaître précocement, dès l'introduction du traitement ARV en association à d'autres médicaments. De plus, dans le rapport de cas de Puech et al. (39), il est évoqué l'importance de réaliser des analyses pharmacogénétiques afin d'adapter les traitements au cas par cas en fonction du génotype de l'individu, en particulier lors de l'association de nombreux traitements chez des patients présentant des comorbidités. En effet, il existe un polymorphisme génétique responsable d'une grande différence interindividuelle de métabolisme hépatique du CYP450 pouvant être responsable d'interactions médicamenteuses graves et de l'augmentation des concentrations de LPV/RTV (40).

Le RTV majore l'absorption du traitement LPV/RTV au niveau du tractus digestif, via l'inhibition de la glycoprotéine P. La glycoprotéine P est un transporteur membranaire d'efflux situé notamment au niveau des entérocytes, empêchant l'absorption des médicaments et limitant donc leur biodisponibilité orale. L'expression et la fonction de cette glycoprotéine P sont influencées par différents facteurs tels que l'état inflammatoire, le polymorphisme génétique ou l'âge, ce qui entraîne une modification de l'absorption et de l'activité des médicaments (41,42). Le LPV possède des propriétés pharmacocinétiques complexes (27) expliquant les taux résiduels sériques élevés retrouvés chez nos patients. La diminution des posologies de LPV/RTV et la diminution de l'inflammation au cours de l'hospitalisation pourraient expliquer la régression de la bradycardie.

Au cours de l'essai clinique Recovery, l'université d'Oxford ne met pas en évidence de différence significative quant à la survenue de troubles du rythme chez les patients recevant du LPV/RTV (43). Cependant, la survenue de troubles du rythme était un critère de jugement secondaire dans l'étude. De plus, la méthodologie concernant le monitoring de la fréquence cardiaque n'est pas décrite et la définition de trouble du rythme n'est pas précisée. A l'opposé, dans l'étude Discovery, il est mis en évidence qu'un nombre significatif de patients sous LPV/RTV présente des effets indésirables sévères dont des troubles du rythme (44). Dans l'essai clinique mené en Chine par Cao et al. (23), aucun cas de bradycardie sous LPV/RTV n'est rapporté. En comparaison avec notre étude, les patients chinois étaient moins graves (seulement 15% de patients sous ventilation mécanique, pas d'ECMO) et plus jeune (58 [50-68] ans). De plus, la majorité de ces patients ne bénéficiait pas de monitoring continu de la fréquence cardiaque ni de dosage de la concentration plasmatique de LPV/RTV.

### ***LPV/RTV et influence de l'âge***

L'âge supérieur à 70 ans augmente le risque de présenter une bradycardie sous LPV/RTV dans notre étude. Cependant, la pharmacocinétique du LPV/RTV n'a pas été étudiée chez les sujets âgés. Aucune différence pharmacocinétique en relation avec l'âge n'a été observée chez les adultes. (27)

Quelques rares études mentionnent l'apparition d'une bradycardie secondaire à l'infection à SARS-CoV-2, en dehors de la prise de LPV/RTV, sans retrouver l'âge comme étant un facteur prédictif de trouble du rythme (45,46).

### ***LPV/RTV et insuffisance rénale***

La prise de LPV/RTV est associée dans notre étude à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë stade KDIGO>1, sans augmentation du recours à l'EER par rapport au groupe ne recevant pas ce traitement. Une revue systématique de la littérature réalisée par Bagnis et al. (31) met en évidence une majoration de la créatinine à l'introduction de traitement ARV inhibiteur de la protéase, avec diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), suggérant un effet sur la fonction tubulaire rénale, se stabilisant dans le temps. De plus, l'arrêt du traitement ARV permet une diminution du risque de développement de maladie rénale chronique et aucune insuffisance rénale chronique sévère ou terminale n'a été mise en évidence. Une autre étude menée par Bonjoch et al. (30), chez les patients infectés par le VIH recevant un traitement ARV, met en évidence l'apparition d'anomalies de la fonction rénale, telles qu'une diminution du DFG, une protéinurie, après prise d'un traitement ARV de façon prolongée (plusieurs mois). Elle ne décrit pas la survenue d'insuffisance rénale aiguë.

### ***LPV/RTV et impact sur la mortalité***

La survenue d'une bradycardie sous LPV/RTV n'est pas un facteur prédictif de mortalité à 90 jours dans notre étude. De plus, le bénéfice du traitement par rapport aux soins standards chez les patients atteints d'une pneumopathie sévère à SARS-CoV-2 hospitalisés en soins critiques n'est pas démontré sur la survie à 90 jours. Les résultats de cette étude sont en accord avec les études prospectives contrôlées randomisées multicentriques de grande ampleur menées par l'OMS et l'INSERM. (47,48) De plus, le 4 juillet 2020, l'OMS et l'INSERM, sur recommandations des comités d'experts indépendants, ont suspendu l'utilisation du LPV/RTV dans les essais cliniques Solidarity et Discovery. En effet, cette décision s'appuie sur l'absence d'efficacité du traitement sur la mortalité à 28 jours des patients hospitalisés, l'absence de différence quant à l'initiation de ventilation mécanique, l'absence de diminution de la durée d'hospitalisation et sur la survenue d'événements indésirables graves concernant la fonction rénale notamment chez les patients hospitalisés en réanimation (44,47,48). L'étude Recovery parvient aux mêmes conclusions concernant l'utilisation du LPV/RTV (43).



### *Mortalité du SARS-Cov-2 au cours de la première vague de l'épidémie*

Dans notre étude, la mortalité à 30 jours et 90 jours de la population générale était respectivement de 17% et 26%. Ce résultat est comparable à celui trouvé dans l'étude de cohorte italienne menée par Giacomelli et al. (19.7%) évaluant la mortalité à 30 jours des patients hospitalisés durant la première vague de l'épidémie en Italie. L'étude COVID-ICU menée au cours de la première vague COVID-19 évaluant la mortalité en unité de soins critiques à 90 jours a retrouvé une mortalité légèrement plus élevée que dans notre étude (31%), prédominant chez les patients âgés, obèses, diabétiques, immunodéprimés ou ayant une dysfonction d'organe lors de leur admission en réanimation. Et la mortalité était plus élevée chez les patients présentant un SDRA sévère (50%). (49) Dans l'étude italienne menée en Lombardie par Grasselli et al., la mortalité était plus élevée chez les patients les plus âgés et sous ventilation mécanique (53,4%) (50). De plus, une lymphopénie et un âge élevé (supérieur à 65 ou 70 ans en fonction des cohortes) sont des facteurs prédictifs de mortalité retrouvés dans différentes études (50–53). Une étude anglo-saxonne met en évidence que la durée d'hospitalisation des patients atteints de pneumopathie à COVID-19 est nettement supérieure par rapport aux pneumopathies graves virales autres ou bactériennes et que la gravité des patients à l'admission est plus importante. (54)

## 5. Limites de l'étude

Cette étude porte uniquement sur les patients admis lors de la première vague de l'épidémie à COVID-19 et notre échantillon de patients est faible. En effet, nous avons constaté l'absence d'efficacité du traitement par LPV/RTV et la survenue d'événements indésirables sévères. De plus, l'OMS et l'INSERM ont suspendu l'utilisation du LPV/RTV chez les patients atteints de pneumopathie à COVID-19, les essais cliniques Discovery et Solidarity ayant rapidement montré l'inefficacité du LPV/RTV et ses effets secondaires et mis fin à son utilisation.

En outre, la prise en charge et les caractéristiques des patients admis en réanimation pour pneumopathie sévère à SARS-CoV-2 ont évolué (55). D'autre part, le virus du SARS-CoV-2 a muté avec l'apparition de plusieurs variants et le profil des patients admis en réanimation n'est plus le même. L'administration systématique de corticoïdes chez les patients nécessitant une oxygénothérapie a démontré une efficacité et est devenue systématique (56). Les patients de la seconde vague (à partir d'octobre 2020) sont moins graves à l'admission que lors de la première vague et le recours à l'optiflow est devenu plus fréquent, évitant ainsi le recours systématique à la ventilation mécanique invasive (57). La meilleure connaissance et gestion de la maladie a permis une réduction significative du taux de mortalité et d'hospitalisation en réanimation. Pour toutes ces raisons, nous n'avons pris en compte que la première vague de l'épidémie dans notre étude, afin d'éviter de nombreux biais.

Dernièrement, un essai clinique utilisant du LPV/RTV chez des patients hospitalisés pour pneumopathie sévère à SARS-CoV-2 (58) a mis en évidence un lien de causalité entre l'apparition d'un ictère avec élévation du taux de bilirubine et le LPV/RTV. Leur population était comparable à celle de notre étude. Cette corrélation n'est pas apparue dans notre étude, cependant aucun protocole encadrant la réalisation d'un bilan hépatique systématique n'avait été prévu en amont. L'incidence des effets secondaires hépatiques du LPV/RTV avait été étudiée chez les patients atteints du VIH. Une étude avait conclu que la présence d'une co-infection hépatite C associée à une augmentation des transaminases étaient les seuls facteurs de risque de développer une insuffisance hépatique (29).



## 6. Conclusion

Le LPV/RTV est associé à l'apparition d'une bradycardie chez les patients hospitalisés en soins critiques pour une pneumopathie sévère à SARS-CoV-2 notamment chez les patients âgés de plus de 70 ans.

*Les résultats de cette thèse ont été publiés sous forme d'un article dans « Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology » (IF : 6.568) en juillet 2020. Cf. Annexe 1.*

*DOI : 10.1161/CIRCEP.120.008798*



## 7. Bibliographie

1. Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 12 mars 2020;579(7798):265-9.
3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 6 oct 2020;1-14.
4. Liu Y-C, Kuo R-L, Shih S-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. août 2020;43(4):328-33.
5. Coronavirus et Covid-19 | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
6. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 15 sept 2020;883:173375.
7. LA MULTIPLICATION VIRALE [Internet]. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/multivirale.html>
8. Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*. juill 2020;31(619-620):15-20.
9. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
10. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. oct 2012;38(10):1573-82.
11. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Management of early Acute Respiratory Distress Syndrome in adults. :34.
12. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
13. Coronavirus et Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
14. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 26 mars 2020;m1091.
15. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. août 2020;30(8):4381-9.

16. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. août 2020;296(2):E72-8.
17. (Released by National Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3 2020). Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*. 5 mai 2020;133(9):1087-95.
18. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 21 mai 2020;64(6):e00483-20.
19. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med*. sept 2006;3(9):e343.
20. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$ 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 15 déc 2015;212(12):1904-13.
21. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 10 janv 2020;11:222.
22. Chugh H, Awasthi A, Agarwal Y, Gaur RK, Dhawan G, Chandra R. A comprehensive review on potential therapeutics interventions for COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 5 janv 2021;890:173741.
23. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 7 mai 2020;382(19):1787-99.
24. Ader F. Protocol for the DisCoVeRy trial: multicentre, adaptive, randomised trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults. *BMJ Open*. 21 sept 2020;10(9):e041437.
25. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France. Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 sept [cité 21 sept 2021]. Report No.: NCT04315948. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>
26. Welcome — RECOVERY Trial [Internet]. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.recoverytrial.net/>
27. Médicament KALETRA 100MG/25MG CPR 60 - Infos médicaments [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=38736&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcY5vYmp1Y3RzLktFWVYybAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvbGFuZy9TdHJpbmc7TAAcC2VxAH4AAXhwaACXUAAAAAJ0ABFSRVNJUC1ERVhUSEVSLVdFQnQAAH==>
28. KALETRA [Internet]. VIDAL. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/kaletra-18372.html>
29. Palacios R, Vergara S, Rivero A, Aguilar I, Macías J, Camacho A, et al. Low incidence of severe liver events in HIV patients with and without hepatitis C or B coinfection receiving lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials*. déc 2006;7(6):319-23.
30. Bonjoch A, Puig J, Pérez-Alvarez N, Juega J, Echeverría P, Clotet B, et al. Impact of protease inhibitors on the evolution of urinary markers. *Medicine (Baltimore)*. 12 août 2016;95(32):e4507.

31. Bagnis CI, Stellbrink H-J. Protease Inhibitors and Renal Function in Patients with HIV Infection: a Systematic Review. *Infect Dis Ther.* mars 2015;4(1):15-50.
32. Barstow C, McDivitt JD. Cardiovascular Disease Update: Bradyarrhythmias. *FP Essent.* mars 2017;454:18-23.
33. Yotsumoto M, Kitano K, Saito H. Bradycardia–tachycardia syndrome induced by lopinavir–ritonavir in a patient with AIDS. *AIDS.* 23 sept 2005;19(14):1547-8.
34. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, Oka S. Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir-ritonavir in 2 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2002;35(4):488-90.
35. Jiménez FJ, Pinilla J, Repiso M, Labarga P. [Complete auriculoventricular block in a patient treatment with Lopinavir/Ritonavir]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* oct 2002;20(8):418.
36. Chaubey SK, Sinha AK, Phillips E, Russell DB, Falhammar H, Chaubey SK, et al. Transient cardiac arrhythmias related to lopinavir/ritonavir in two patients with HIV infection. *Sex Health.* 3 août 2009;6(3):254-7.
37. Agarwal S, Agarwal SK. Lopinavir-Ritonavir in SARS-CoV-2 Infection and Drug-Drug Interactions with Cardioactive Medications. *Cardiovasc Drugs Ther.* 12 sept 2020;1-14.
38. Cvetkovic RS, Goa KL. A Review of its Use in the Management of HIV Infection. :34.
39. 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.
40. Zhou S-F, Liu J-P, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev.* 1 mai 2009;41(2):89-295.
41. Influence of the pro-inflammatory cytokines on P-glycoprotein expression and functionality. [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: [https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS7\(3\)/F.Gimenez/P-gp.htm](https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS7(3)/F.Gimenez/P-gp.htm)
42. Transport Pgp [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/98-transport-pgp>
43. Group RC. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl.* 24 oct 2020;396(10259):1345.
44. Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Bouscambert-Duchamp M, Belhadi D, Diallo A, et al. An open-label randomized controlled trial of the effect of lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir plus IFN- $\beta$ -1a and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 26 mai 2021 [cité 30 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8149166/>
45. Ali M, Awadelkarim A, Bishop P, Alhusain R, Adam O, Subahi A, et al. Severe Sinus Bradycardia: An Unusual Cardiac Manifestation of COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 8 mai 2021;9:23247096211013184.
46. Amaratunga EA, Corwin DS, Moran L, Snyder R. Bradycardia in Patients With COVID-19: A Calm Before the Storm? *Cureus.* 13 juin 2020;12(6):e8599.



47. Consortium WS trial, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results [Internet]. 2020 oct [cité 30 oct 2021] p. 2020.10.15.20209817. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
48. #. Discovery : Arrêt des inclusions dans deux groupes de traitements [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/>
49. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, Pham T, Combes A, Dres M, et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 1 janv 2021;47(1):60-73.
50. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* oct 2020;180(10):1-11.
51. 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.* 2020;395(10229):1054-62.
52. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 26 mai 2020;323(20):2052-9.
53. Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, Oreni L, Bernacchia D, Siano M, et al. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. *Pharmacol Res.* août 2020;158:104931.
54. Richards-Belle A, Orzechowska I, Gould DW, Thomas K, Doidge JC, Mouncey PR, et al. COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. *Intensive Care Med.* 9 oct 2020;1-13.
55. Martinot M, Eyrier M, Gravier S, Kayser D, Ion C, Mohseni-Zadeh M, et al. Comparaison des caractéristiques et de l'évolution des patients hospitalisés pour COVID-19 au cours de la première et deuxième vagues en France. *Infect Dis Now.* 1 août 2021;51(5, Supplement):S56-7.
56. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care Lond Engl.* 14 déc 2020;24(1):696.
57. Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care.* juin 2021;66(6):909-19.
58. Levy C, Lassailly G, Parmentier E, Duburcq T, Mathurin P, Poissy J. Caution With the Use of Lopinavir/Ritonavir in Severely Ill Patients for the Treatment of SARS-CoV-2: A Report of Severe Jaundice. *Am J Gastroenterol.* oct 2020;115(10):1716-8.

## 8. Annexes

### 8.1. Lopinavir-ritonavir Treatment for COVID-19 Infection in Intensive Care Unit : Risk of Bradycardia

#### **Lopinavir-ritonavir Treatment for COVID-19 Infection in Intensive Care Unit: Risk of Bradycardia**

**Running title:** *Beysls et al.; lopinavir/ritonavir and risk of bradycardia*

Christophe Beysls, MD<sup>1</sup>; Nicolas Martin, MD<sup>2</sup>; Alexis Hermida, MD<sup>2</sup>; Osama Abou-Arab, MD, PhD<sup>1</sup>;  
Yazine Mahjoub, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine,      <sup>2</sup>Department of Rythmology,  
Amiens University Hospital, Amiens. France



**Journal Subject Terms:** Complications; Pharmacology

Circulation: Arrhythmia  
and Electrophysiology

---

**Key words:** bradycardia; SARS-COV2; COVID-19; ARDS; Lopinavir; ritonavir **Nonstandard abbreviations and acronyms**

COVID-19: coronaravirus disease

CYP: cytochrome

ECG: electrocardiogram

ECMO: extra corporeal membrane oxygenation

ICU: intensive care unit

HIV-1: human immunodeficiency virus type 1

LPV: lopinavir

RT-PCR: real time polymerase chain reaction

RTV: ritonavir



At the start of the COVID-19 outbreak in Europe, specific anti-viral treatments were based on previous experience with SARS-Cov-1 and MERS-Cov and on early experience with SARSCov-2 in China <sup>1</sup>. One of the promising treatment was the combination of lopinavir (LPV) and ritonavir (RTV) (Kaletra®, Abbott Laboratories, Chicago, USA), previously used for the treatment of SARS-Cov-1 and MERS-CoV infections. LPV is a protease inhibitor of HIV-1 that is usually combined with RTV, another protease inhibitor that strongly inhibits hepatic cytochrome (CYP) P450 (CYP3A4) activity, in order to increase LPV plasma concentration and efficacy, with limited side effects<sup>1,2</sup>. Separately, LPV is rapidly metabolized and has very low bioavailability<sup>2</sup>. At the start of the outbreak, decision was made in our institution to treat COVID-19 critically ill patients with LPV/RTV. For HIV-1 patients, a risk of bradycardia was reported possibly due to nodal toxicity of LPV/RTV <sup>3</sup>. To date, there are no data on bradycardia related to LPV/RTV treatment for COVID-19 critical ill patients. The aim of this prospective preliminary study was to record the risk of bradycardia for COVID-19 patient treated with LPV/RTV.

During the first month of the outbreak patients admitted in our ICU with a positive rtPCR for Covid-19 (on a nasopharyngeal swab) received LPV (200mg) /RVT (50 mg) twice daily for ten days. Bradycardia was defined as heart rate below 60 bpm for a period of more than 24 hours. All patients

were monitored 24-hours a day for all hemodynamic parameters including heart rate with 5-lead ECG. Monitors were linked to a computerized system allowing to extract hemodynamic data. LPV/RTV plasma concentration was monitored using an analytical method combining high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry at 72 hours and every 72 hours. This was an ancillary study of a larger study evaluating the outcomes of critical ill COVID-19 patients (NCT04354558). Patients were divided in 2 groups according to the presence of bradycardia and then compared (Fisher's exact or U-Mann Whitney test). A Spearman rank correlation between heart rate and plasma level of LPV/RTV was performed. The limit of statistical significance was  $p < 0.05$ . All statistical analyses were performed with IBM SPSS software (SPSS, version 24, IBM, New York, NY). All data and supporting materials have been provided with the published article. Written informed consent was waved by the Amiens University Hospital IRB (Comite de Protection des Personnes Nord-Ouest II CHU-Place V.



Pauchet, 80054 AMIENS Cedex 1).

We prospectively included 41 Covid-19 patients who received LPV/RTV treatment. Nine (22%) patients experienced bradycardia (Table1). No patients had pre-existing nodal pathology on the ECG on admission. Among the 9 cases of bradycardia, 8 (88%) were sinus bradycardia and one (12%) third degree atrioventricular block. Causality may be considered as bradycardia occurred at least 48 h after LPV/RTV initiation, bradycardia resolved after discontinuation or dose reduction of LPV/RTV and no alternative cause was found. Patients who presented bradycardia were older (73[62-80] vs 62[54-68] years;  $p=0.009$ ) had a higher RTV plasma concentration at 72 hours (1249[820-1374] vs 652[406-1176] ng.ml<sup>-1</sup>;  $p= 0.036$ ) and a lower lymphocyte count (500[265-105] vs 710[600-800] 10<sup>6</sup>.l<sup>-1</sup>;  $p=0.006$ ). In our study, no correlation was found between RTV plasma concentration ( $r^2=0.05$ ,  $p=0.24$ ), LPV plasma concentration ( $r^2=0.01$ ,  $p=0.98$ ) and mean heart rate at day 3. No patient had bradycardia in the first 48 hours after LPV/RTV administration. For patients with LPV/RTV plasma levels overdose, the dose of LPV/RTV was divided by 2 until the next dosage. For the patient with a third atrioventricular block, LPV/RTV was stopped. None of the patients had any known cytochrome CYP3A4inhibiting drugs.

Our results suggest that RTV plasma overdose in elderly critical ill patients may increase the risk of bradycardia.

In HIV-1 patients, cases of bradycardia-tachycardia syndrome and bradyarrhythmia were reported but the underlining pathophysiological mechanism remains unclear<sup>3,4</sup>. Moreover, the use of LPV/RTV with drugs having an effect on the cardiovascular system could lead to bradycardia<sup>5</sup>. In the LPV/RTV trial for suppression of SARS-COV-2 in China, Cao B et al. did not report any case of bradycardia<sup>1</sup>. Compared to our study, their patients were less severe (only 15% on mechanical ventilation, no ECMO therapy) and younger (58[50-68] years). Moreover, the majority of their patients did not have continuous heart rate monitoring during hospitalization and no data on LPV/RTV plasmatic levels were reported.

LPV have complex pharmacokinetic characteristics: especially, concentration/dose nonlinearity that explains why concentration increase is not proportional to dose increase. RTV increases orally drug adsorption via inhibition of P-Glycoprotein, a membrane transport protein of digestive tract, whose expression and functionality can be modulated by factors such as inflammatory state, genetic polymorphism or age with significant consequences on drug exposition and interaction<sup>6</sup>.

One hypothesis is that the inflammatory damage associated with COVID-19 increases intestinal absorption of RTV/LPV in elderly patients and increase the risk of bradycardia. The change in RTV/LPV doses administered and the decrease of inflammation during hospitalization could explain the regression of bradycardia. Nevertheless, bradycardia could be a sign of severe cardiological or neurological impairment since it is associated with lymphopenia that seems to reflect the severity of COVID-19 infection.

Intensivists should be aware of this potential side effect in order to closely monitor LPV/RTV plasma levels notably in elderly patients.

**Sources of Funding:** none

**Disclosures:** none



## Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology

## References:

1. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2001282.
2. Li F, Lu J, Ma X. CPY3A4-Mediated Lopinavir Bioactivation and Its Inhibition by Ritonavir. *Drug Metab Dispos* 2012;40:18–24.
3. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, Oka S. Serious Bradyarrhythmia That Was Possibly Induced by Lopinavir-Ritonavir in 2 Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *CLIN INFECT DIS* 2002;35:488–490.
4. Yotsumoto M, Kitano K, Saito H. Bradycardia–tachycardia syndrome induced by lopinavir–ritonavir in a patient with AIDS: *AIDS* 2005;19:1547–1548.
5. Puech R, Gagnieu M-C, Planus C, Charpiat B, Boibieux A, Ferry T, Tod M. Extreme bradycardia due to multiple drug-drug interactions in a patient with HIV post-exposure prophylaxis containing lopinavir-ritonavir: Letter to the Editors. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011;71:621–623.
6. Fernandez C, Buyse M, German-Fattal M, Gimenez F. Influence of the pro-inflammatory cytokines on P-glycoprotein expression and functionality. *J Pharm Pharm Sci* 2004;7:359–371.



## 8.2. Résumé

### Résumé :

Introduction : Les premiers patients français atteints par une forme grave de pneumopathie à SARS-CoV-2 étaient hospitalisés en réanimation polyvalente au CHU d'Amiens. La décision prise était de traiter une partie des patients par lopinavir/ ritonavir, en se basant sur les premiers essais chinois. La survenue de bradycardie après introduction du traitement a été constatée.

Matériel et méthodes : Une étude prospective monocentrique a été réalisée au CHU d'Amiens en réanimation polyvalente du 28 février au 1<sup>er</sup> juin 2020 comparant deux groupes de patients, l'un bénéficiant de soins standards et l'autre d'une administration quotidienne de 400mg de lopinavir et 100mg de ritonavir pendant 10 jours. L'infection à SARS-CoV-2 était confirmée par rT-PCR. Un monitoring hémodynamique continu était réalisé. La concentration plasmatique du traitement était mesurée toutes les 72h.

Résultats : Sur 77 patients inclus, 41 ont reçu du LPV/RTV dont 22% ont développé une bradycardie (n=2/36, 5% vs n=9/41, 22% ; p= 0.05). L'âge >70 ans était un critère prédictif de survenue de bradycardie sous LPV/RTV (OR 10.8 CI 95% 2.08-52.1 p=0.006) en régression logistique univariée. Aucune différence de mortalité à 90 jours n'était retrouvée entre les groupes sur les courbes de Kaplan Meier. L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë était associée à la prise de LPV/RTV (n=10/36, 28% vs n=20/41, 49% ; p=0.05).

Conclusion : Le LPV/RTV est responsable d'effets secondaires à type de bradycardie chez les patients atteints de pneumopathie sévère à COVID-19 notamment chez les patients âgés de plus de 70 ans hospitalisés en soins critiques.

Mots clés : COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; bradycardie ; Ritonavir ; lopinavir



## Abstract :

**Background** : First french patients with severe acute form of COVID-19 pneumonia were hospitalized in intensive care units of Amiens Hospital. We decided to treat some of the patients with lopinavir/ritonavir, based on first chinese studies. We observed bradycardia after initiation of treatment.

**Methods** : a single-center prospective study was carried out at the university hospital of Amiens in intensive care units from february 28 to june 1, 2020, comparing two groups of patients, one receiving standard care and the other with daily administration of 400mg of lopinavir and 100mg of ritonavir for 10 days. SARS-CoV-2 infection was confirmed by rT-PCR. Continuous hemodynamic monitoring was performed. The plasma concentration of treatment was measured every 72 hours.

**Results** : 77 patients were included, 41 received LPV/RTV, 22% of which developed bradycardia (n=2/36, 5% vs n=9/41, 22% ; p= 0.05). Age over 70 was a predictive factor of bradycardia with LPV/RTV treatment (OR 10.8 CI 95% 2.08-52.1 p=0.006) in univariate logistic regression. No difference in 90-day mortality was underscored between groups on the Kaplan Meier curves. Early onset of acute renal failure was associated with LPV/RTV (n=10/36, 28% vs n=20/41, 49% ; p=0.05).

**Conclusion** : LPV/RTV leads to bradycardia-like side effects in patients with severe COVID-19 pneumonia especially in hospitalized patients over 70 years old in intensive care units.

**Keywords** : COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; bradycardia ; Ritonavir ; lopinavir



## **Résumé :**

Introduction : Les premiers patients français atteints par une forme grave de pneumopathie à SARS-CoV-2 étaient hospitalisés en réanimation polyvalente au CHU d'Amiens. La décision prise était de traiter une partie des patients par lopinavir/ritonavir, en se basant sur les premiers essais chinois. La survenue de bradycardie après introduction du traitement a été constatée.

Matériel et méthodes : Une étude prospective monocentrique a été réalisée au CHU d'Amiens en réanimation polyvalente du 28 février au 1<sup>er</sup> juin 2020 comparant deux groupes de patients, l'un bénéficiant de soins standards et l'autre d'une administration quotidienne de 400mg de lopinavir et 100mg de ritonavir pendant 10 jours. L'infection à SARS-CoV-2 était confirmée par rT-PCR. Un monitoring hémodynamique continu était réalisé. La concentration plasmatique du traitement était mesurée toutes les 72h.

Résultats : Sur 77 patients inclus, 41 ont reçu du LPV/RTV dont 22% ont développé une bradycardie (n=2/36, 5% vs n=9/41, 22%; p=0.05). L'âge >70 ans était un critère prédictif de survenue de bradycardie sous LPV/RTV (OR 10.8 CI 95% 2.08-52.1 p=0.006) en régression logistique univariée. Aucune différence de mortalité à 90 jours n'était retrouvée entre les groupes sur les courbes de Kaplan Meier. L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë était associée à la prise de LPV/RTV (n=10/36, 28% vs n=20/41, 49% ; p=0.05).

Conclusion : Le LPV/RTV est responsable d'effets secondaires à type de bradycardie chez les patients atteints de pneumopathie sévère à COVID-19 notamment chez les patients âgés de plus de 70 ans hospitalisés en soins critiques.

*Mots clés : COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; bradycardie ; Ritonavir ; lopinavir*

## **Abstract :**

Background : First french patients with severe acute form of COVID-19 pneumonia were hospitalized in intensive care units of Amiens Hospital. We decided to treat some of the patients with lopinavir/ritonavir, based on first chinese studies. We observed bradycardia after initiation of treatment.

Methods : a single-center prospective study was carried out at the university hospital of Amiens in intensive care units from february 28 to june 1, 2020, comparing two groups of patients, one receiving standard care and the other with daily administration of 400mg of lopinavir and 100mg of ritonavir for 10 days. SARS-CoV-2 infection was confirmed by rT-PCR. Continuous hemodynamic monitoring was performed. The plasma concentration of treatment was measured every 72 hours.

Results : 77 patients were included, 41 received LPV/RTV, 22% of which developed bradycardia (n=2/36, 5% vs n=9/41, 22% ; p= 0.05). Age over 70 was a predictive factor of bradycardia with LPV/RTV treatment (OR 10.8 CI 95% 2.08-52.1 p=0.006) in univariate logistic regression. No difference in 90-day mortality was underscored between groups on the Kaplan Meier curves. Early onset of acute renal failure was associated with LPV/RTV (n=10/36, 28% vs n=20/41, 49% ; p=0.05).

Conclusion : LPV/RTV leads to bradycardia-like side effects in patients with severe COVID-19 pneumonia especially in hospitalized patients over 70 years old in intensive care units.

*Keywords : COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; bradycardia ; Ritonavir ; lopinavir*