



Inserm



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

DisCoVeRy : Le remdesivir n'expose pas les patients hospitalisés atteints de Covid-19 à un sur-risque d'effets cardiaques

Paris, le 02 mai 2024

La place de l'agent antiviral remdesivir dans la prise en charge des patients hospitalisés pour la Covid-19 a évolué au fil du temps avec l'accumulation de nouvelles données. De nombreux cas d'événements cardiaques indésirables, en particulier des bradycardies, ont été rapportés au niveau individuel et dans des études observationnelles sans groupe comparateur. Dans ce contexte, et dans le cadre de la réponse européenne, le département de vigilance recherche clinique de l'ANRS Maladies infectieuses émergentes, avec le soutien des équipes de recherche de diverses institutions, dont l'Inserm,* les Hospices civils de Lyon, l'AP-HP et l'Université libre de Bruxelles (ULB), vient de réaliser une analyse *post-hoc*** de l'étude de phase III DisCoVeRy. Cette analyse a permis d'évaluer la survenue d'événements indésirables cardiaques chez des patients hospitalisés atteints de la forme modérée à sévère de la Covid-19 et recevant le standard de soins habituel seul ou associé au remdesivir. Aucune augmentation du risque d'événements cardiaques indésirables lié au remdesivir n'a été mise en évidence par rapport au groupe comparateur. Les résultats ont été publiés dans le [numéro de mars 2024 de *Clinical Infectious Diseases*](#), accompagnés d'un [éditorial](#) de la revue (1,2).

Au début de la pandémie, il était urgent de trouver des options thérapeutiques pour traiter les patients atteints d'une forme modérée ou sévère de Covid-19, c'est-à-dire les patients hospitalisés présentant des symptômes respiratoires et requérant de l'oxygène. L'antiviral remdesivir a été l'une des premières options de traitement envisagées dans le contexte de développement rapide de stratégies thérapeutiques.

L'essai clinique DisCoVeRy, initialement lancé en mars 2020 par l'Inserm-PRC* en France, et ayant bénéficié par la suite d'une expansion européenne grâce au projet EU-Response (3) financé par la Commission européenne, avait pour but d'évaluer plusieurs traitements possibles contre la Covid-19. Au cours de cette étude, le remdesivir, comme les autres antiviraux testés (lopinavir/ritonavir,

hydroxychloroquine, interféron...), n'a montré aucun bénéfice clinique chez les patients adultes hospitalisés et placés sous oxygène par rapport à ceux recevant des soins standard seuls **(4)**.

Par la suite, des études sur une autre population à risque de développer un Covid sévère (population non hospitalisée et non oxygène-dépendante – Pinetree **(5)**) et une méta-analyse (Prospero **(6)**) ont démontré une efficacité du remdesivir s'il était administré suffisamment tôt avant apparition d'un Covid sévère.

Comme pour tout médicament nouvellement autorisé, la surveillance post-autorisation de mise sur le marché a fait l'objet de nombreuses études. Plusieurs cas cliniques et études observationnelles ont alerté sur la survenue de troubles cardiaques, en particulier de bradycardies sinusales (arythmie correspondant à un rythme anormalement lent du cœur) légères à modérées, observées au début du traitement. En conséquence, le comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a analysé ce signal de sécurité pour la bradycardie sinusale, concluant en juin 2021 qu'une relation de cause à effet était au moins une « possibilité raisonnable » avec une fréquence indéterminée.

C'est dans ce contexte, qu'une analyse *post-hoc* des données de DisCoVeRy a été entreprise. Dans cette étude, les participants avaient été répartis dans des groupes « homogènes », c'est-à-dire qu'à leur inclusion ils n'étaient pas significativement différents les uns des autres pour un certain nombre de caractéristiques essentielles, comme les comorbidités.

Les résultats de l'analyse ont montré que, par rapport au groupe comparateur, le traitement antiviral n'était pas associé à un risque accru d'effets indésirables cardiaques, y compris d'arythmies, quel que soit le degré de gravité considéré. Des événements cardiaques indésirables ont été signalés chez 46 des 410 patients ayant reçu le remdesivir et chez 48 des 423 patients du groupe comparateur. La différence entre les deux groupes n'était pas significative. La survenue d'arythmie, qui était le plus fréquent des troubles cardiaques dans les deux groupes, était associée dans la majorité des cas à une issue favorable, sans que l'on ait recours à l'arrêt du remdesivir. Ces résultats rendent compte des complications cardiovasculaires, déjà bien documentées, qui sont associées à la maladie elle-même. Ils soulignent également le rôle d'autres facteurs de risque comme les comorbidités préexistantes et l'exposition dans les deux groupes à de nombreux médicaments pouvant provoquer des troubles cardiaques, en particulier en réanimation.

« L'étude de tout traitement thérapeutique contre le Covid-19 doit être évaluée, lorsqu'il s'agit de son profil de risque dans la population infectée par le Covid-19, en tenant compte du risque cardiovasculaire associé au Covid-19 et des comorbidités préexistantes des patients, en incluant toujours un essai contrôlé randomisé. » *Robert L Gottlieb (Center for Advanced Heart and Lung Disease, Baylor University Medical Center, Dallas, Texas) et Andre C Kalil (Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska)*

Les résultats de DisCoVeRy, basés sur une étude avec un groupe comparateur et randomisé, complètent les données existantes de sécurité d'utilisation du remdesivir chez les patients hospitalisés atteints de Covid-19. Ils sont cohérents avec ceux des méta-analyses et autres essais contrôlés randomisés publiés à ce jour. D'autres travaux, notamment des méta-analyses avec un échantillon plus important permettant des analyses en sous-population, devraient voir le jour prochainement.

* Pôle recherche clinique de l'Inserm (Inserm-PRC)

** Analyse de données expérimentales après coup

Références :

(1) Terzić V (1,2), Miantezila Basilua J (1,2), Billard N (3), de Gastines L (1,2), Belhadi D (3,6), Fougerou-Leurent C (4), Peiffer-Smadja N (5,6), Mercier N (1,2), Delmas C (7), Ferrane A (7), Dechanet A (3), Poissy J (8), Espérou H (7), Ader F (9), Hites M (10), Andrejak C (11), Greil R (12), Paiva J-A (13), Staub T (14), Tacconelli E (15), Burdet C (3), Costagliola D (16), Mentré F (3,6), Yazdanpanah Y (3,5,17), Diallo A (1,2), and the DisCoVeRy study group. Cardiac adverse events and remdesivir in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A post hoc safety analysis of the randomized DisCoVeRy trial. *Clin Infect Dis* 2024 Mar 29:ciae170.

1. Clinical Trial Safety and Public Health, ANRS|Emerging Infectious Diseases, Paris, France
2. Clinical Research Safety Department, INSERM, Paris, France
3. Department of Epidemiology, Biostatistics and Clinical Research, Hospital Bichat, APHP, Paris, France
4. Pharmacology Unit, University Hospital Rennes; CIC Inserm 1414, University Hospital Rennes, Rennes, France
5. Infectious Diseases Department, Hôpital Bichat - Claude-Bernard, APHP, Paris, France
6. Université Paris Cité, IAME, INSERM, Paris, France
7. Pôle de Recherche Clinique, INSERM, Paris, France
8. Université de Lille, Inserm U1285, CHU Lille, Pôle de réanimation, CNRS, UMR 8576 - UGSF - Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, Lille, France
9. Département des Maladies infectieuses et tropicales, Hospices Civils de Lyon, F-69004, Lyon, and Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Inserm 1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, École Normale Supérieure de Lyon, Univ Lyon, F-69007, Lyon, France
10. Clinic of Infectious Diseases, Hôpital Universitaire de Bruxelles (HUB)-Erasmus, Brussels, Belgium
11. Pulmonology Unit, University Hospital Amiens-Picardie, UR 4294 AGIR, Université Picardie Jules Verne, Amiens, France
12. IIIrd Medical Department, Paracelsus Medical University Salzburg; Salzburg Cancer Research Institute-Center for clinical Cancer and Immunology Trials (SCRI-CCCIT); Cancer Cluster Salzburg; Austrian Group for Medical Tumor Therapy (AGMT), Salzburg, Austria
13. Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal
14. Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg, Luxembourg
15. Infectious diseases, Dept. Diagnostic and Public Health, University of Verona, Verona, Italy
16. Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), Paris, France
17. ANRS Emerging Infectious Diseases, Paris, France

(2) Gottlieb RL and Kalil AC. True DisCoVeRy of COVID-19 disease burden versus speculated antiviral cardiovascular risk requires a control group. *Clin Infect Dis* 2024 Mar 29:ciae172.

(3) <https://cordis.europa.eu/project/id/101015736>

Financé par l'Europe (*European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 101015736*), DisCoVeRy est désormais l'axe de recherche 1 du projet EU-RESPONSE (European Research and Preparedness Network for Pandemics and Emerging Infectious Diseases, qui regroupe 22 partenaires (cliniques, centres hospitaliers, universités...) de 13 pays de l'Union Européenne, de la Norvège, de la Suisse, du Luxembourg et de la Turquie.

(4) Ader F, *et al.* Final results of the DisCoVeRy trial of remdesivir for patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2022;22(6):764-765.

(5) Gottlieb RL, *et al.* Early Remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 2022;386(4):305-315.

(6) Amstutz A, *et al.* Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2023; 11(5):453-464.

À propos de l'ANRS MIE : L'ANRS Maladies infectieuses émergentes (MIE), créée le 1er janvier 2021, est une agence autonome de l'Inserm dirigée par le professeur Yazdan Yazdanpanah. Elle a pour missions l'animation, l'évaluation, la coordination et le financement de la recherche sur le VIH/sida, les hépatites virales, les infections sexuellement transmissibles, la tuberculose et les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes, notamment les infections respiratoires émergentes - dont la Covid-19 - les fièvres hémorragiques virales, les arboviroses. Sous tutelle des ministères en charge de la recherche et de la santé, l'ANRS MIE fédère un réseau interinstitutionnel de médecins et chercheurs nationaux et internationaux, d'associations de patients et de représentants de la société civile, pleinement intégrés à la gouvernance et au fonctionnement de l'agence. Cette dynamique de co-construction garantit une mise en œuvre des projets adaptée aux attentes des communautés concernées et vise à limiter l'impact sanitaire, économique et social des épidémies. Le programme de recherche vaccinale de l'agence est conduit par l'Institut de recherche vaccinale (VRI).
Pour plus d'information : <https://www.anrs.fr>

À propos de l'Inserm : Fondé en 1964, l'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique dédié à la recherche biomédicale et à la santé humaine, qui intervient sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire au lit du patient. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines.
Pour plus d'information : <https://www.inserm.fr/>

À propos des Hospices civils de Lyon : Forts de 200 ans d'histoire médicale, les Hospices Civils de Lyon, ce sont 13 hôpitaux publics d'excellence réunissant toutes les disciplines, médicales et chirurgicales, et animés par une triple mission : le soin, la recherche et l'enseignement. Nous formons une communauté de 24 000 femmes et hommes, soignants et non soignants, partageant une seule et même vocation : soigner et prendre soin de chaque patient, quelles que soient sa situation et ses pathologies, tout au long de sa vie. Avec le sens et la force de l'engagement de nos équipes rassemblées autour des valeurs communes et partagées du service public, nous inscrivons notre action dans une logique de permanence et d'universalité des soins. Au cœur de la Cité et en lien avec l'ensemble des acteurs de santé du territoire lyonnais, nous sommes un acteur majeur au service de la santé de tous. De la prise en charge jusqu'au traitement des maladies (des plus bénignes aux plus rares), nous plaçons la recherche au cœur de notre approche pour répondre aux avancées médicales d'aujourd'hui et anticiper les défis thérapeutiques de demain, rayonnant ainsi localement, nationalement et internationalement. Aujourd'hui, second CHU de France, nous accompagnons et formons le personnel médical et non médical de demain grâce à 11 écoles et instituts. Animés par une culture éprouvée de l'agilité qui nous permet de poursuivre jour après jour nos efforts de

transformation, nous innovons encore et toujours pour faire équipe avec nos patients, en adoptant une posture de partenaire pour et avec eux. Pour plus d'information : www.chu-lyon.fr

À propos de l'AP-HP : Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 38 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université Paris Cité ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université Paris Cité ; AP-HP. Université Paris-Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Étroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte huit instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE, FOReSIGHT, PROMETHEUS, InovAND, reConnect, THEMA) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 810 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année plus de 11 000 publications scientifiques et près de 4 400 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP qui agit en lien direct avec les soignants afin de soutenir l'organisation des soins, le personnel hospitalier et la recherche au sein de l'AP-HP. Pour plus d'information : <http://www.aphp.fr>

Contact presse : ANRS Maladies infectieuses émergentes
presse@anrs.fr