

# JOURNAL D'INFORMATIONS --- PHARMACOLOGIE

***COVID-19***

***Pharmaco-épidémiologie et  
hydroxychloroquine***



## SOMMAIRE

---

EDITORIAL .....	3
COVID-19 & SIGNES CLINIQUES.....	4
Analyse préliminaire des lignées de transmission du SARS-CoV-2.....	4
Prise en charge de la forme asymptomatique du covid19 dans le monde.....	8
<b>COVID-19 &amp; SIGNES CLINIQUES.....</b>	<b>10</b>
Le Sérodiagnostic : Intérêt & Inconvénients.....	10
Pharmaco-épidémiologie & hydroxychloroquine .....	12
Actualités.....	15
Les essais cliniques contre la pandémie du COVID-19 dans le monde .....	15

**LA PANDÉMIE COVID-19 TOUJOURS AU CENTRE DES DISCUSSIONS**  
**TOUMI.H**

Quelques jours seulement après avoir annoncé la suspension des essais cliniques sur l'hydroxychloroquine, L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a décidé de reprendre l'utilisation de ce médicament à base de chloroquine.

« L'Algérie ne renoncera pas à la chloroquine », telle est la punchline assénée par le docteur Mohamed Bekkat, membre du comité scientifique de suivi de l'évolution de la pandémie de Covid-19 en Algérie, lors d'un entretien accordé à l'agence AFP. Pour lui, l'étude de la revue médicale «The Lancet» prêle à confusion, car elle semble concerner des cas graves pour lesquels l'hydroxychloroquine n'est d'aucun secours. Il précise que le protocole de traitement s'est révélé efficace quand il est utilisé précocement.

Il s'agit, estime le docteur Mohamed Bekkat Berkani, président du conseil national de l'ordre des médecins algériens, d'une « tentative de faire pression pour la commercialisation de médicaments plus coûteux que la chloroquine ». L'Algérie a refusé de s'engager dans « ce genre de conflits et poursuivra l'utilisation de ce protocole pour les personnes diagnostiquées positives au virus », avait-il encore affirmé. Le docteur Mohamed Bekkat a, aussi, assuré « faire prévaloir l'intérêt général des citoyens ». Cela d'autant plus que l'utilisation de la chloroquine « est un réel succès » et qu'elle « prouve son efficacité de jour en jour », a-t-il insisté.

Rappelant que lors de la rencontre ayant lieu le mercredi 22 avril 2020 au siège du département ministériel, portant sur l'état des lieux de la pandémie COVID-19 en Algérie, notamment la situation épidémiologique et l'organisation de la riposte en général, le représentant de l'OMS en Algérie, le Dr Bla François Nguessan, a félicité le leadership du ministère de la santé et les mesures prises par le gouvernement algérien pour circonscrire l'épidémie et ce à tous les niveaux.

A noter que l'Algérie, un des pays les plus touchés en Afrique par le SARS-COV2, a recensé, le 17 juin, 121 nouveaux cas confirmés et 11 nouveaux décès en 24 heures, portant le nombre total de cas confirmés à 11 268 et celui des décès à 799 depuis le 25 février dernier avec 7943 patients répondant bien au traitement à base d'hydroxychloroquine.

Après consultation du comité scientifique et de l'autorité sanitaire sur l'évolution de la situation épidémiologique liée au Coronavirus (Covid-19) et après accord de Monsieur le Président de la République, une décision d'assouplissement des mesures prises pour lutter contre ce virus a été prise. La *"feuille de route"* du gouvernement dévoilée le 4 juin prévoit une opération de déconfinement *"progressive, flexible et adaptée à la situation épidémiologique"* avec une reprise d'une partie des activités commerciales.

Il est du devoir du Gouvernement de rappeler que les mesures de sortie du confinement ne doivent en aucune manière signifier un retour à la vie normale, mais bien au contraire inciter à la prudence et à la vigilance car la menace de l'épidémie demeure omniprésente. La dernière nouveauté c'est que l'OMS préconise l'utilisation de la dexaméthasone pour la prise en charge des formes sévères de COVID-19, les résultats préliminaires des essais cliniques sont satisfaisants.

## COVID-19 & SIGNES CLINIQUES

### Analyse préliminaire des lignées de transmission du SARS-CoV-2

Tighazza.N ; Sadeg .S; Ziar.A

La pandémie de COVID-19 causée par le virus du SRAS-CoV-2a été signalée pour la première fois en Chine et s'est propagée rapidement, provoquant des épidémies dans le monde entier.

Les coronavirus sont des virus à ARN simple brin enveloppés qui peuvent infecter un large éventail d'hôtes, y compris les espèces de mammifères aviaires, sauvages et domestiques ainsi que les humains. Les coronavirus sont bien connus pour leur capacité à muter rapidement, à altérer le tropisme tissulaire, à traverser la barrière des espèces et à s'adapter à différentes situations épidémiologiques au fil du temps et à différents endroits. Chaque variation génétique qui peut être observée par les scientifiques constitue une «lignée» différente du virus. Il s'agit en effet d'une signature différente pour chaque génération de virus. [1]

Des scientifiques ont reconstruit les premières "voies d'évolution" de COVID-19 alors que l'infection se propageait de Wuhan, en Europe et en Amérique du Nord, une avancée qui éclaire les mutations subies par le nouveau coronavirus depuis son origine. [2]

Dans une analyse de réseau phylogénétique de 160 génomes complets de coronavirus (SARS-Cov-2) mené par des chercheurs de l'Université de Cambridge au Royaume-Uni, trois variantes centrales distinguées par des changements d'acides aminés, ont été trouvés, nommés A, B et C. A étant le type ancestral, le plus proche de celui découvert chez les chauves-souris. Les types A et C se trouvent dans des proportions importantes en dehors de l'Asie de l'Est, c'est-à-dire chez les Européens et les Américains. En revanche, le type B est le type le plus courant en Asie de l'Est.

Il existe deux sous-groupes de A qui se distinguent par la mutation T29095C. Dans le sous-type allèle T, quatre individus chinois (de la province côtière méridionale chinoise du Guangdong) sont porteurs du génome ancestral, tandis que trois patients japonais et deux patients américains en diffèrent par un certain nombre de mutations. Ces patients américains auraient eu des antécédents de résidence dans la source présumée de l'épidémie à Wuhan.

Le sous-types allèle C arbore des branches mutationnelles relativement longues et comprend cinq individus de Wuhan, dont deux sont représentés dans le nœud ancestral, et huit autres Asiatiques de Chine et des pays voisins. Il convient de noter que près de la moitié des types de cette variante allélique se trouvent cependant en dehors de l'Asie de l'Est, principalement aux États-Unis et en Australie.

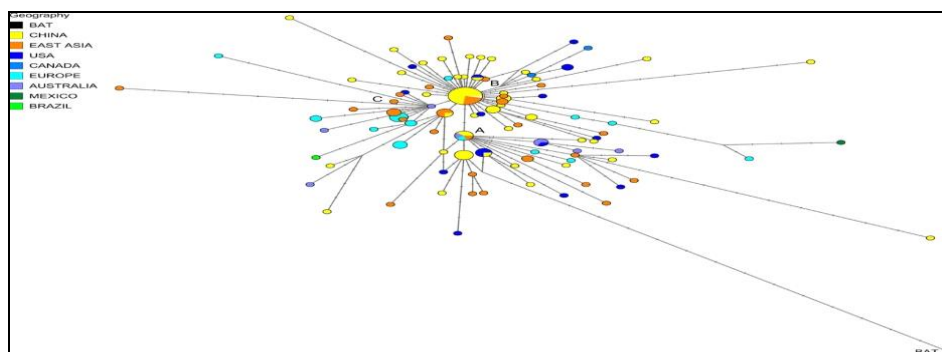
Pour le type B, à l'exception de 19 des 93 génomes de type B, tous ont été échantillonnés à Wuhan (n = 22), dans d'autres parties de l'est de la Chine (n = 31) et, sporadiquement, dans les pays asiatiques adjacents (n = 21). En dehors de l'Asie de l'Est, 10 types B ont été trouvés dans les génomes viraux des États-Unis et du Canada, un au Mexique, quatre en France, deux en Allemagne et un en Italie et en Australie. Le type B est dérivé de A par deux mutations: la mutation T8782C et la mutation C28144T changeant une leucine en sérine.

Le type B présente des branches mutationnelles: alors que le type B ancestral est monopolisé par les Asiatiques de l'Est, chaque génome de type B en dehors de l'Asie a évolué en mutations. Une explication qui mérite d'être prise en compte est que le virus ancestral de type B de Wuhan est adapté sur le plan immunologique ou environnemental à une grande partie de la population d'Asie de

l'Est et peut avoir besoin de muter pour surmonter la résistance en dehors de l'Asie de l'Est.

Le type C diffère de son type parent B par la mutation G26144T qui transforme une glycine en valine. Dans l'ensemble de données, il s'agit du principal type européen (n = 11),

avec des représentants en France, en Italie, en Suède et en Angleterre, ainsi qu'en Californie et au Brésil. Il est absent de l'échantillon de la Chine continentale, mais évident à Singapour (n = 5) et également à Hong Kong, à Taiwan et en Corée du Sud[2].



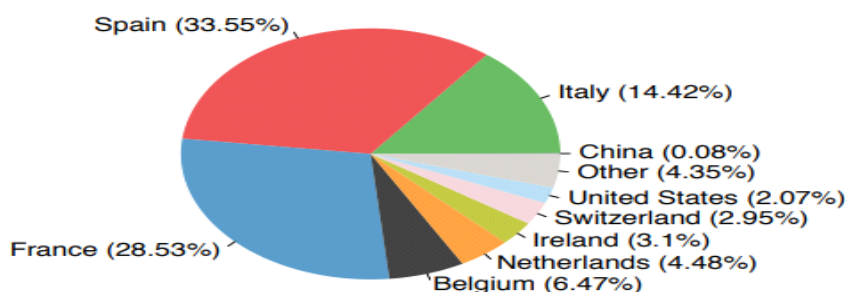
**Figure [1]:** Réseau phylogénétique de 160 génomes SARS-CoV-2. Le nœud A est le groupe ancestral obtenu avec l'isolat de coronavirus de chauve-souris (*R. affinis*) BatCoVraTG13 de la province du Yunnan. Les zones du cercle sont proportionnelles au nombre de taxons, et chaque encoche sur les liens représente une position nucléotidique mutée [2].

Dans une autre étude, réalisée par des chercheurs de l'Université d'Oxford, de l'Université d'Édimbourg et du COVID-19 HYPERLINK

"<https://www.cogconsortium.uk/>" Genomics HYPERLINK "<https://www.cogconsortium.uk/>" UK Consortium (COG-UK) une analyse des génomes d'échantillons de virus provenant de 16 500 Britanniques infectés a été effectuée, ces derniers ont ensuite été comparées à

près de 12 000 échantillons de SARS-CoV-2 provenant du monde entier.

L'étude a révélé que ≈34% des lignées de transmission britanniques détectées sont arrivées via des voyages entrants en provenance d'Espagne, ≈29% de France, ≈14% d'Italie et ≈23% d'autres pays. L'étude a détecté 1356 lignées de transmission indépendantes, basées sur l'analyse du génome et des données de voyage jusqu'au 22 mai 2020. [3]



**Figure [2] :** La fraction estimée des événements d'importation imputable aux voyageurs entrants de chaque pays [3]

Une application pratique du réseau phylogénétique est de reconstruire les voies d'infection là où elles sont inconnues et

posent un risque pour la santé publique. L'analyse du réseau phylogénétique a le potentiel d'aider à identifier les sources d'infection COVID-19 non documentées, qui



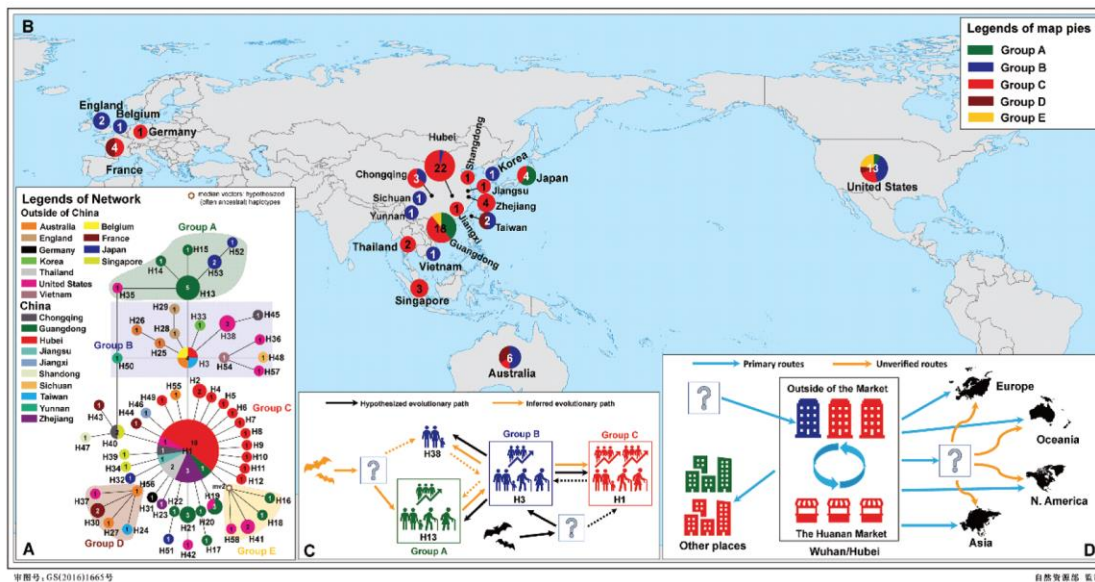
peuvent ensuite être mises en quarantaine pour contenir la propagation de la maladie

dans le monde entier [2].

**Une autre étude a été réalisée en chine qui établit les relations évolutives des haplotypes du SRAS-CoV-2**

Les réseaux phylogénétiques ont montré que les 58 haplotypes isolés du monde entier étaient regroupés en deux clades principaux (figure 2). Le clade I comprend 19 haplotypes et Clade II comprend 39 haplotypes. Le groupe extérieur bat-RaTG13-CoV était connecté à Clade I, censé être une clade ancestrale pour la Clade II. Cinq groupes principaux peuvent être reconnus dans le réseau grâce à l'ensemble de données de 120

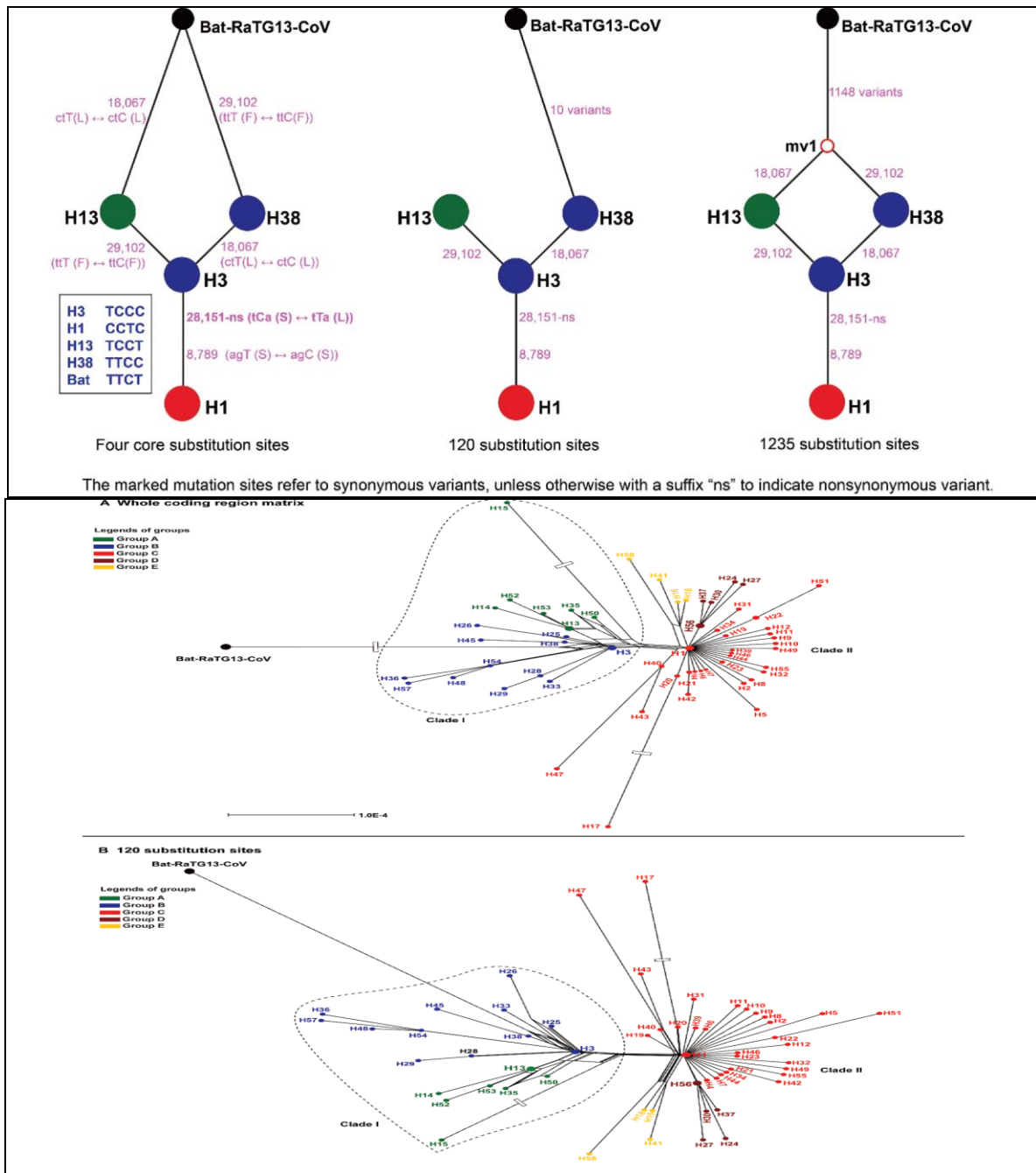
sites de substitution (figure 3A). Les haplotypes H1, H3 et H13 étaient trois haplotypes de base, de sorte que les groupes A-C ont été reconnus en les utilisant comme l'ancêtre. Les groupes D et E ont été reconnus sur la base de deux nouveaux haplotypes à super-étalement, H56 et un vecteur moyen mv2, qui était un haplotype hypothétique (souvent ancestral).



**Figure 03:** Relation évolutive et répartition géographique des 58 haplotypes du SRAS-CoV-2 (A,B) ; Les voies d'évolution proposées (C) des haplotypes et les voies de transmission et de propagation possibles (D) sont également déduites sur la base des analyses et des recherches épidémiologiques. La taille des échantillons d'haplotypes et de régions est annotée dans les cercles.

Dans cette étude, les relations évolutives ont indiqué que le H1 et ses haplotypes descendants du marché ont du être dérivé de H3 (figures 1, 2). H3 muté en H1 par deux substitutions, et aucun des échantillons du marché sont codés H3, ce qui suggère que H3 pourrait avoir été créé et s'être propagé en dehors du marché avant un stade précoce de l'expansion démographique. La mutation de H3 en H1 pourrait avoir amélioré l'infection du SRAS-CoV-2 et la caractérisation

doit être effectuée pour confirmer la spéculation. Il est possible que le SRAS-CoV-2 sur le marché a été transmis depuis d'autres endroits (figure 3D), ou du moins, que le marché n'a pas accueilli la source initiale du SRAS-CoV-2 . Comme les premiers patients infectés identifiés n'avaient pas de lien avec le marché ; il est possible que les humains infectés ont transmis l'haplotype H1 du SRAS-CoV-2 aux travailleurs ou aux vendeurs sur le marché.



**Figure 04 :** Réseaux phylogénétiques de 58 haplotypes de SARS-CoV-2 avec le groupe externe bat-RaTG13-CoV utilisant la région de codage entière matrice (A) et 120 sites de substitution (B), se référant à tous les sites variables des régions de codage dans les haplotypes SRAS-CoV-2 .Les barres d'échelle inférieures représentent le nombre de substitutions par site. La boîte ouverte sur les branches de bat-RaTG13-CoV (A), H15 (A, B), et H17 (A,B) indiquant qu'une longue branche a été coupée.

**Référence:**

1. Yosra A. Helm. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J. Clin. Med.* 2020, 9(4), 1225; <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>
2. Peter Forster. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. PNAS April 28, 2020 117 (17) 9241-9243; first published April 8, 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
3. Oliver Pybus. Preliminary analysis of SARS-CoV-2 importation & establishment of UK transmission lineages. 8th June 2020
4. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV)
5. Using whole genomic data ;Wen-Bin Yu1,2,\* , GuangDa Tang3,4, Li Zhang5, Richard T. Corlett1,2 ; DOI: 10.12074/202002.00033

## COVID-19 & SIGNES CLINIQUES

### Prise en charge de la forme asymptomatique du covid 19 dans le monde

*Khalidi.M, Derbale.F, Belahcene.S*

En fin décembre 2019, une épidémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par de graves coronavirus (SRAS-CoV-2) a frappé Wuhan, en Chine, et a rapidement s'est transformée en une pandémie mondiale.

Les données ont montré que la majorité des patients atteints de coronavirus ne présentent pas de symptômes, ce qui indique qu'un grand nombre de porteurs asymptomatiques restent non découverts dans la communauté. Cependant les données sont limitées en ce qui concerne la charge virale et les modes d'excrétion virale chez ces patients. En outre il s'est avéré que l'infectiosité potentielle des patients asymptomatiques est similaire à celle des patients symptomatiques.

Dans les essais menés par **Rui Zhou** sur 31 patients adultes dépistés COVID 19 positif asymptomatiques à l'admission, il a été démontré que la possibilité de conversion des patients asymptomatiques en patients symptomatiques est toujours probable, et que bien que les patients asymptomatiques aient une charge virale plus faible mais ces derniers ont encore une certaine période d'excrétion virale, ce qui laisse entrevoir la possibilité de contamination pendant leur période asymptomatique. Une surveillance longitudinale plus poussée de ces patients asymptomatiques par des tests d'acide nucléique de virus reste justifié.

Il y a actuellement une controverse concernant le traitement d'infections asymptomatiques. Certains chercheurs ont soutenu que la thérapie antivirale pourrait fixer la clairance virale dans les infections asymptomatiques. Bien qu'il ait été signalé que l'isolement et l'observation étroite suffisent pour les infections asymptomatiques. Dans un rapport, il a été signalé que malgré un traitement à base d'interféron (IFN)  $\alpha 2b$  en aérosol, et à base de lopinavir/ritonavir (200mg/ 50 mg) deux fois par jour en comprimés pendant 10 jours, les résultats du test l'acide nucléique viral étaient toujours

positifs, ce qui montre que ces médicaments antiviraux ne semblent pas être efficaces. Jusqu'à présent, l'isolement et l'observation étroite sont considérées comme la meilleure option pour ces personnes asymptomatiques. Quelques personnes atteintes d'une infection asymptomatique peuvent se transformer en des cas symptomatiques pendant l'isolement, mais la majorité d'entre eux vont guérir d'eux-mêmes. Il est recommandé de poursuivre la gestion de l'isolement, et les examens de santé devraient être poursuivis pendant les 14 jours après la sortie, et des visites de suivi régulières devraient être effectuées dans les 2<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> semaines après avoir été libéré.

Dans l'étude publiée du **Yun Jin Kang** le dysfonctionnement olfactif ou gustatif a été considéré comme signe précoce de COVID-19, même chez les patients asymptomatiques.

Selon l'étude de **IARIA EAACI** récemment publié, il est recommandé d'utiliser les corticostéroïdes intra nasaux (INS) comme traitement chez Les patients atteints de COVID-19 qui peuvent présenter un dysfonctionnement olfactif (et/ou gustatif) comme symptôme précoce ou quelque fois isolé de COVID-19 et il est également recommandé de maintenir l'utilisation de



corticostéroïdes intra nasaux locaux car les éternuements pourraient s'aggraver et le virus pourrait se propager facilement si les patients cessaient d'utiliser( l'INS). Outre les corticostéroïdes, l'entraînement olfactif, le

sulfate de zinc et les décongestionnants nasaux pourraient également être envisagés. Cependant, à l'exception du corticostéroïde, les effets des autres médicaments n'ont pas été prouvés.

**Référence:**

1. ZhiruGao A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19 May 6,2020
2. Rui Zhou Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19 May 7, 2020
3. Yun Jin KangThe diagnostic value of detecting sudden smell loss among asymptomatic COVID-19 patients in early stage: The possible early sign of COVID-19 June 9, 2020

## COVID-19 & SIGNES CLINIQUES

### Le Sérodiagnostic : Intérêt & Inconvénients

Bouguedra.H, Charif.F

#### La sérologie, pour détecter les personnes infectées

La sérologie est la méthode qui peut détecter si une personne a été atteinte par la maladie. Ce qui permet donc de quantifier l'ampleur réelle de

l'épidémie sur le territoire, mais aussi de repérer les cas asymptomatiques. Là où le prélèvement va chercher à révéler la présence du virus, le test sérologique va en détecter les conséquences (1). Le test sérologique est capable de différencier les anticorps produits en début de contamination et ceux qui sont ensuite produits(2).

#### Méthode du test

C'est une simple prise de sang pour vérifier la présence d'anticorps produits. Il suffit, dans la majorité des cas, d'une goutte de sang sur une bandelette-test avec antigène dessus. Si elle réagit, c'est que le test est positif au

coronavirus. Le test sérologique va montrer si la personne est immunisée contre le Covid-19. Il faut de 15 à 30 minutes pour réaliser le test après prise de sang. Il est le complément idéal du RT-PCR(3).

#### Les inconvénients :

Le test est négatif dans les premiers jours de la contamination car le système immunitaire n'a pas produit suffisamment d'anticorps. Selon la HAS, malgré leur plus grande rapidité d'utilisation et le peu de matériel requis pour réaliser ces tests unitaires, l'incertitude subsiste sur la protection,

l'immunité contre le virus, que garantirait la présence d'anticorps, et si c'est le cas, sur sa durée. C'est pourquoi, dans l'état actuel des connaissances, ces tests n'ont pas encore de place dans l'identification des personnes protégées contre le virus(2-3).

#### Indications pour les tests sérologiques :

La HAS identifie 4 indications pour les tests sérologiques, sur prescription médicale :

- 1- Diagnostic initial de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ville, et de patients symptomatiques graves hospitalisés, en cas de discordance entre le tableau clinique et le résultat du test virologique (par RT-PCR) ;
- 2- Diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques - graves et hospitalisés ou sans signe de gravité et suivis en ville - n'ayant pas pu faire l'objet d'un test virologique dans le délai de sept jours durant lequel il est sensible ;
- 3- Diagnostic étiologique à distance chez des patients symptomatiques sans signe de gravité diagnostiqués cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'un test virologique ;
- 4- Détection d'anticorps chez les professionnels soignants et personnels d'hébergement collectif (EHPAD, prisons etc.) non symptomatiques, lors de dépistage et détection de personnes contact par amplification génique selon les recommandations en vigueur après un test virologique négatif et uniquement à titre individuel.

## **L'utilisation des tests sérologiques en Algérie :**

Le test sérologique rapide conditionné par la société Vital Care depuis le 11 mai est annoncé officiellement par un communiqué de la présidence de la République vient en complément dans le diagnostic de la Covid-19 après une série d'examens.

Le P<sup>r</sup> Djidjik a tenu à préciser que l'utilisation du test rapide est conditionnée par de nombreux critères, sachant qu'il reste encore

de nombreuses inconnues concernant cette maladie, dont le profil immunologique des patients. Interrogé sur la fiabilité de ce test, le P<sup>r</sup> Djidjik signale que le débat sur les tests rapides est toujours en cours et que «*ce kit de Vital Care est équivalent en termes de fiabilité aux autres tests rapides que nous avons utilisés*» (4).

## **Références :**

1. Dépistage du coronavirus : quelles différences entre les deux types de tests ? 17h42, le 02 avril 2020 , modifié à 16h01, le 22 avril 2020 Europe 1 <https://www.europe1.fr/societe/depistage-du-coronavirus-quelles-differences-entre-le-test-pcr-et-la-serologie-3959441>. Consulté le 14/06/2020
2. Melinda Davan soulas PCR, sérologique... quelles sont les avantages (et les inconvénients) de ces deux tests du Covid-19 ? le 20 mai 2020 <https://www.lci.fr/sante/coronavirus-covid-19-pandemie-pcr-serologique-quelles-sont-les-avantages-et-les-inconvenients-de-ces-deux-tests-du-covid-19-2150238.html> consulté le 14/06/2020
3. Test Covid-19 : prélèvement dans le nez, salivaire ou sanguin, ça change quoi ? <https://www.topsante.com/medecine/maladies-infectieuses/zoonoses/test-covid-nez-salive-prise-de-sang-pcr-serologique-635661> consulté le 14/06/2020
4. Djamila kourta .Tests sérologiques rapides pour la Covid-19 : «Leur utilisation n'est pas préconisée dans le dépistage précoce» <https://www.elwatan.com/edition/actualite/leur-utilisation-nest-pas-preconisee-dans-le-depistage-precoce-13-05-2020>. Consulté le 14/06/2020

## Pharmaco-épidémiologie & hydroxychloroquine

### Etudes pharmacoépidémiologiques de l'hydroxychloroquine

Betaouaf.H, Benbachir.H

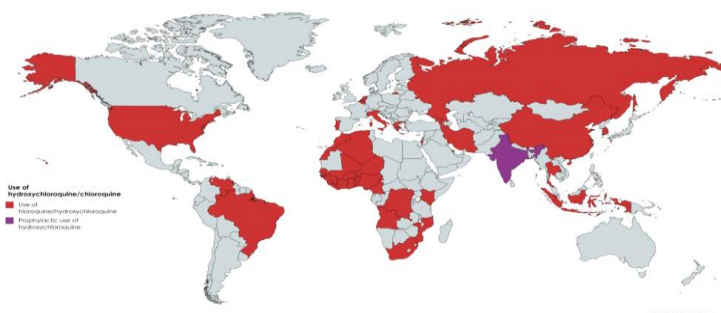
L'hydroxychloroquine connaît depuis fin février une notoriété inédite quand le Pr Didier Raoult, de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée-Infection à Marseille, a relayé les résultats de scientifiques chinois affirmant que la chloroquine semblait efficace chez des malades du Covid-19. Elle a ensuite connu une renommée

mondiale lorsque le président américain Donald Trump s'en est fait l'apôtre, au point d'en prendre lui-même pendant un temps, à titre préventif.

Au Brésil, le président Jair Bolsonaro est convaincu de ses effets, pourtant non prouvés et le ministère de la Santé a recommandé son usage.

En France, aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens notamment, son usage est très encadré. Plusieurs fois, autorités sanitaires et scientifiques ont appelé à la plus grande prudence quant à sa prescription, tandis que d'autres, comme le Pr Raoult, des médecins ou des personnalités politiques ont appelé à un usage plus large, au nom de l'urgence sanitaire.

- **Pays où l'hydroxychloroquine est recommandée :**



Pays	Médicament
Chine	Chloroquine
Pays-Bas	Chloroquine/Hydroxychloroquine
Iran	Hydroxychloroquine
Belgique	Hydroxychloroquine
Italie (Lombardie)	Chloroquine/Hydroxychloroquine
USA (New York)	Hydroxychloroquine+Azithromycine
Corée	Hydroxychloroquine
Inde	Hydroxychloroquine
Congo RDC	Hydroxychloroquine+Azithromycine
Maroc	Hydroxychloroquine+Azithromycine
Roumanie	Hydroxychloroquine
Algérie	Hydroxychloroquine+Azithromycine
Tunisie	Hydroxychloroquine+Azithromycine

- **Etudes pharmaco-épidémiologiques de l'hydroxychloroquine :**

-Des données cliniques françaises (Marseille) ont d'abord été publiées par Gautret et al (Int J Antimicrob Agents 2020a). Elles concernent une cohorte de patients avec RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2 sur écouvillon nasopharyngé, hospitalisés, quel que soit leur état clinique. Les patients ont reçu de l'hydroxychloroquine 200 mg 3x/j pendant 10 jours (n=26) ; les contrôles (n=16) étaient des patients du centre ayant refusé le traitement ou qui avaient des critères d'exclusion. 6 patients sous hydroxychloroquine ont également reçu de l'azithromycine. Les résultats ont montré que 70% des patients sous hydroxychloroquine avaient une RT-PCR négative au jour 6 contre 12,5 % dans le groupe témoin (p=0,001). En comparant le sous-groupe hydroxychloroquine et azithromycine (n=6) et l'hydroxychloroquine seule (n=14), la réponse a été de 100 % contre 57 % respectivement **(1)**.

-La même équipe a ensuite rapporté (Gautret et al *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020b) le suivi de 80 patients (étude sans groupe contrôle). Ces patients ont reçu la combinaison hydroxychloroquine 200mg 3x/j durant 10 jours + azithromycine 500mg à J1 puis 250 mg/j de J2 à J5. Une RT-PCR sur frottis nasopharyngé considérée comme négative (CT<34) est rapportée chez 83% à J7 et 93% à J8 **(2)**.

- Une étude new-yorkaise observationnelle rétrospective (Geleris J et al) a évalué chez 1'376 patients (811 sous HCQ vs 565 contrôles) l'effet de l'hydroxychloroquine (2x600mg J1 puis 400mg/j durant 4 jours). Co- prescription d'azithromycine 500mg J1 puis 250mg/j pendant 4j chez 60% des patients sous HCQ et 22.5% des contrôles. Les auteurs concluent que les bénéfices tout

comme les risques de l'HCQ ne peuvent être exclus sur la base de cette étude et qu'une étude randomisée contrôlée est nécessaire. Toutefois ils ajoutent que leurs résultats ne soutiennent pas l'utilisation de l'HCQ à l'heure actuelle en dehors d'essais cliniques randomisés testant son efficacité **(3)**.

- Une étude rétrospective multicentrique publiée le 11 Mai dans le JAMA (Rosenberg et al) a inclus 1438 patients, dont 735 sous HCQ + azithromycine (51%), 271 sous HCQ seule (19%), 211 sous azithromycine seule (15%) et 221 sous aucun de ses traitements (15%). Les auteurs ont mis en évidence un rapport de risque ajusté pour la mortalité hospitalière de 1.08 sous HCQ seule (20%), de 1.35 sous combinaison (25.7%), de 0.56 sous azithromycine seule (10%) par rapport aux patients n'ayant pas reçu ces traitements (mortalité 12.7%) **(4)**.

- Une étude ouverte randomisée contrôlée multicentrique chinoise (Tang W et al) publiée dans le BMJ le 14 Mai a inclus 150 patients dont 75 traités par HCQ 1200 mg + standard of care (SOC) pendant 3 j puis 800 mg/j durant 2 semaines (formes légères et modérées) et 3 semaines (formes sévères), vs 75 patients sous SOC seul. Une baisse plus marquée de la CRP et une amélioration plus rapide de la lymphopénie sont mises en évidence sous HCQ de manière non significative. Des effets indésirables ont été rapportés chez 30% des patients sous HCQ (dont 2 graves, 10% de diarrhées) vs 8.8% sous SOC **(5)**.

### Référence :

I. Gautret P.... Raoult D et al. (2020a) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID- 19: results of an open- label non- randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print] [https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine\\_final\\_DOI\\_IJAA.pdf](https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf)



2. Gautret P... Raoult D et al (2020b) Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>
3. Geleris J et al, Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. May 7, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410  
[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410?query=featured_home)  
[https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2012410/suppl\\_file/nejmoa2012410\\_appendix.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2012410/suppl_file/nejmoa2012410_appendix.pdf)
4. Hernandez Av et al, Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496>
5. Huang M et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. <https://medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1.full.pdf>

## Actualités

---

### **Les essais cliniques contre la pandémie du COVID-19 dans le monde**

*Tifendjar.I, OuldAmar.N, Ouddane.I*

En quelques mois, le coronavirus SARS-CoV-2 s'est propagé dans le monde entier et il n'existe actuellement aucun vaccin ou traitement spécifique

approuvé pour cette infection. Des essais cliniques sont nécessaires de toute urgence pour déterminer l'efficacité des traitements et des vaccins pour la COVID-19.

Dans le tableau suivant, nous décrivons une sélection d'essais cliniques en cours liés au COVID-19 qui ont été enregistrés sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) jusqu'à présent.

Médicaments	Essais cliniques
<p><b>Hydroxychloroquine (Plaquenil®)</b></p>	<p><b>En chine</b> : 15 patients ont reçu reçu le sulfate d'hydroxychloroquine (400 mg par jour pendant 5 jours) 15 autres patients ont reçu un traitement conventionnels; les deux groupes ont reçu de l'interféron et la plupart des patients ont également reçu de l'umifénovir (Arbidol®) ou du LPV / RTV.</p> <p><b>Résultats</b> : Le critère d'évaluation principal était la PCR négative dans les écouvillons pharyngés au 7<sup>ème</sup> jour.</p> <p>Une PCR négative signalée au jour 7 chez 13 patients (86,7%) traités à l'hydroxychloroquine et 14 points (93,3%) non traités avec ce dernier</p> <p>la durée médiane de l'hospitalisation et à la conversion négative et à la normalisation de la température étaient similaires chez les deux groupes; la progression radiologique au scanner chez 5 patients traités avec l'hydroxychloroquine et 7 patients non traités avec l'hydroxychloroquine</p> <p><b>* Une étude randomisée en groupes parallèles d'hydroxychloroquine en Chine</b></p> <p>31 patients COVID positifs ont reçu du sulfate d'hydroxychloroquine (200 mg deux fois par jour pendant 5 jours) et le traitement standard (O2, un antibiotique ,des immunoglobulines, avec ou sans corticostéroïdes) et 31 autres patients ont reçu un traitement standard seul (groupe témoin).les critères d'Exclusion était les maladies graves</p> <p><b>Résultats</b> : 5 jours après début du traitement Il a été conclu que l'hydroxychloroquine était associée à le soulagement des symptômes avec disparaissons de la fièvre avec un delai plus court avec l'hydroxychloroquine groupe (2,2 jours) vs groupe témoin (3,2 jours), le délai de rémission de la toux était plus court chez le groupe hydroxychloroquine, et la pneumonie était améliorée chez 25/31 patients (80,6%) dans le groupe hydroxychloroquine vs 17/31 patients (54,8%) dans le groupe témoin. 4 patients ont développé des symptômes sévère (tous dans le groupe témoin). Remarque: cette étude n'a pas inclure les patients atteints d'une maladie grave et les patients ont reçu d'autres anti-infectieux autre que l'hydroxychloroquine, avant le le début du traitement 9 patients ne présentaient pas de fièvre et 9 patients ne présentaient pas de toux ont été inclus dans le groupe hydroxychloroquine et 14 patients sans fièvre et 16 patients sans toux ont été inclus dans le groupe témoin</p> <p><b>*Hydroxychloroquine étude randomisé chez des patients adultes atteints de COVID-19 léger à modéré en Chine</b> : 150 patients (148 avec des symptômes légers à modérés et 2 avec des symptômes sévères) ont reçu de l'hydroxychloroquine (1200 mg par jour pendant 3 jours, puis 800 mg par jour pour une durée totale de traitement de 2-3 semaines) avec mes soins nécessaires le délai entre l'apparition des symptômes et le debut de traitement était de 16,6 jours (intervalle: 3-41 jours).</p> <p>Les soins comprenaient l'oxygénothérapie, divers antiviraux ( l'umifénovir, le LPV / RTV), Les antibiotiques et / ou glucocorticoïdes.</p> <p><b>Résultats</b> :</p> <p>Au 28<sup>e</sup> jour, 73% des patients (53 traités à l'hydroxychloroquine) et 56 traités recevant seulement les soins adaptés avaient une PCR négative. La conversion négative au 28 jours chez ceux traités par l'hydroxychloroquine était similaire à celle de ceux recevant des soins standards</p> <p>; la médiane délai avant séroconversion négative (6 et 7 jours) était également similaire dans les deux groupes. Les effets indésirables ont été signalés chez 30% des patients traités par l'hydroxychloroquine et chez 9% des patients traités par les soins standard .</p> <p>Remarque: Les résultats indiquent que l'utilisation d'hydroxychloroquine chez les patients</p>

présentant un COVID-19 léger à modéré n'a pas d'avantages par rapport à l'utilisation des soins standards

**\*L'Hydroxychloroquine avec l'azithromycine étude ouverte non randomisée en France (Gautret et al):** Données préliminaires d'une étude chez des patients hospitalisés COVID-19 confirmé a été utilisé pour évaluer l'efficacité de l'hydroxychloroquine utilisée seul ou avec de l'azithromycine; des patients non traités ont été utilisés comme contrôle négatif. Le critère d'évaluation principal était des résultats négatifs de la PCR dans échantillons nasopharyngés au jour 6.

à partir de 14 patients traités par sulfate d'hydroxychloroquine (200 mg 3 fois par jour pendant 10 jours), 6 patients traités par hydroxychloroquine et azithromycine (500 mg le jour 1, puis 250 mg par jour les jours 2-5) et 16 patients dans le groupe témoin ont été analysés.

**Résultats :**

Le jour 6, 8/14 (57%) de guérison dans le groupe de l'hydroxychloroquine

6/6 (100%) dans le groupe de l'hydroxychloroquine et l'azithromycine et 2/16

(12,5%) dans le groupe témoin avaient des résultats négatifs de la PCR. Au jour 8, une PCR positive a été rapporté chez un patient traité avec les deux médicaments

qui avait donné un résultat négatif au jour 6,7

**\*L'Hydroxychloroquine avec l'azithromycine essai ouvert et non contrôlée en France (Molina et al):** 11 adultes hospitalisés avec COVID-19 ont reçu de l'hydroxychloroquine (600 mg par jour pendant 10 jours) et de l'azithromycine

(500 mg le jour 1, puis 250 mg par jour le jours 2-5). Au moment du début du traitement, 8/11 patients avaient des comorbidités significatives et 10/11 avaient une fièvre et ont bénéficié d'une oxygénothérapie.

**\*Hydroxychloroquine avec azithromycine non contrôlé, rétrospectif, observationnel étude en France (Gautret et al):** 80 adultes avec COVID-19 confirmé ont été traités avec du sulfate d'hydroxychloroquine (200 mg 3 fois par jour pendant 10 jours) et l'azithromycine (500 mg le jour 1, puis 250 mg par jour les jours 2-5). La Majorité (92%) étaient considérés comme ayant un faible risque d'aggravation de la maladie (l'âge, la fréquence respiratoire, la saturation en O<sub>2</sub>, la température, la PA, pouls); seulement 15% des malades avaient de la fièvre; 4 patients étaient des porteurs asymptomatiques; le temps moyen entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement était de 4,9 jours. le résultat favorable a été signalé pour 81,3%; 15% avaient besoin d'O<sub>2</sub>; 3 pts transférés à l'ICU; 1 patient est décédé; temps moyen de décharge de l'unité d'identification était de 4,1 jours. Au jour 8, PCR

**Résultats :**

au 5eme jour , ma PCR était négative chez 97,5% des personnes testées. Remarque: presque tous les patients étaient considérés comme à faible risque de détérioration (dont 4 patients étaient décrits comme des porteurs asymptomatiques) et dont on ne peut pas savoir combien de patients auraient eu une guérison spontanée.

**\*Hydroxychloroquine avec azithromycine non contrôlé, observationnel, rétrospectif en France (Million et al):** 1061 patients COVID positifs par PCR qui ont été traités avec de la sulfate d'hydroxychloroquine (200 mg 3 fois par jour pendant 10 jours) et l'azithromycine (500 mg le jour 1, puis 250 mg par jour le jours 2-5). 56 patients ont été asymptomatiques et 1005 patients ont été symptomatiques; la majorité (95%) était considérés comme possédant un faible risque de détérioration clinique; l'âge médian était de 43,6 ans (extrêmes: 14-95 ans) et le temps moyen entre le début de les symptômes et l'initiation du traitement étaient 6,4 jours.

**Résultats :**

Dans les 10 jours qui suivent le traitement, de bons résultats ont été observés chez 973 patients(91,7%) et chez 46 patients (4,3%) les résultats n'ont pas été favorables. 8 patients ont été morts.

	<p><b>* Hydroxychloroquine (avec ou sans azithromycine) dans une analyse rétrospective de patients hospitalisés COVID-19 aux États-Unis (Magagnoli et al):</b> 368 hommes (âge médian &gt; 65 ans) traités par hydroxychloroquine plus le standard de soins.</p> <p><b>Résultats :</b></p> <p>Le taux de mortalité était de 27,8% (27/97) Chez les patients traités à l'hydroxychloroquine, 22,1% (25/113) chez ceux traités à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine, et 11,4% (18/158) chez ceux non traités par l'hydroxychloroquine L'Utilisation de l'hydroxychloroquine seule mais pas l'utilisation de en association avec l'azithromycine était associée à un taux de mortalité élevé L'utilisation d'hydroxychloroquine avec ou sans l'azithromycine n'a pas réduit le risque de ventilation mécanique.</p> <p>Remarque: la population comprenait uniquement des hommes âgés de 59 à 75 ans, beaucoup avec des comorbidités. Cette analyse n'a pas examiné l'efficacité.</p>
<p><b>Remdesivir</b></p>	<p><b>*Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo chez des adultes hospitalisés</b></p> <p>sévère COVID-19 en Chine : les patients ont reçu du remdesivir (200 mg IV le jour 1, puis 100 mg IV une fois par jour les jours 2 à 10) ou le placebo dans les 12 jours suivant l'apparition des symptômes. 158 patients traités par le remdesivir et 78 patients traité avec le placebo; 32% des patients ont également reçu de l'interféron α-2b, 28% des patients ont également reçu LPV / RTV et 66% ont également reçu des corticostéroïdes pendant l'hospitalisation.</p> <p><b>Résultats :</b></p> <p>Le résultat principal était une amélioration clinique dans les 28 jours suivant le traitement ou la sortie de l'hôpital .le délai de l'amélioration clinique n'était pas significativement différent dans le groupe remdesivir (21 jours) vs groupe placebo (23 jours); au 28 eme jour le taux de mortalité était similaire dans les deux groupes (14% contre 13%). Lorsque le remdesivir a été instauré dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes, le délai médian de l'amélioration clinique était plus court (mais pas significatif) par rapport au groupe placebo (18 vs 23 jours). La durée de la ventilation mécanique invasive était plus courte (mais pas trop significatif) chez les patient ayant pris du remdesivir; seulement un petit pourcentage de patients (0,4%) étaient sous ventilation mécanique invasive. Remdesivir n'entraîne pas de réduction significative de la charge virale SARSCoV-2</p> <p>le Remdesivir a été abandonné chez 18 patients (12%) à cause des effets indésirables.</p> <p><b>*Essai ouvert de phase 3 randomisé pour des patientts hospitalisés avec COVID-19 sévère sponsorisé par (Gilead):</b> Le protocole comporte un traitement de 10 jours sous remdesivir (200 mg IV le jour 1, suivi de 100 mg IV une fois par jour pour un total de 5 ou 10 jours) en association avec les soins chez les patients COVID-19 sévère ne recevant pas de la ventilation mécanique à l'entrée de l'étude; le protocole était modifié par la suite pour inclure les patients dont l'âge était de 12 ans ou plus, et des patients ayant reçu de ventilation mécanique. Les 397 patients initiaux ne nécessitant pas une ventilation mécanique à l'entrée de l'étude (200 patients ont reçu le traitement durant 5 jours et 197 ont reçu un traitement de 10 jours) les résultats indiquent une amélioration clinique similaire pour les deux durées de traitement .bien que le groupe de 10 jours comprenait un pourcentage plus élevé de patients ayant des comorbidités et une proportion plus élevée d'hommes.</p> <p><b>Résultats :</b></p> <p>Au jour 14, 129/200 patients (65%) dans le groupe ayant reçu le traitement durant 5 jours et 106/197 patients (54%) dans le groupe ayant reçu le traitement durant 10 jours ont connu une amélioration clinique significative .les données indiquent que l'état clinique</p>



	<p>au jour 14 était similaire dans les deux groupes. Notant que 4 patients dans le groupe recevant un traitement de 5 jours et 9 patients dans le groupe des patients recevant un traitement de 10 jours ont bénéficié d'une ventilation mécanique. Il y avait aussi plus de patients dans le groupe de 10 jours (30%) qui requis un soutien en oxygène à haut débit au départ par rapport au groupe de 5 jours (24%). 14, 40% de ces personnes ayant reçu le protocole thérapeutique de 5 jours ont été décédés comparant à 17% des patients ayant reçu un traitement de 10 jours. Le traitement par remdesivir au-delà de 5 jours a ne semblent pas améliorer le résultat des patients ayant reçu une non invasive ou de l'oxygène à haut débit, de l'oxygène à faible débit.</p> <p><b>*Essai ouvert de phase 3 randomisé chez les patients hospitalisés COVID-19 modéré sponsorisé (Gilead):</b> Le protocole initial a été conçu pour évaluer l'innocuité et l'activité antivirale des Schémas thérapeutiques de 5 et 10 jours de remdesivir (200 mg IV le jour 1, suivi de 100 mg IV une fois par jour pour un total de 5 ou 10 jours) en association avec les norme de soins par rapport aux normes de soins seule chez les adultes atteints de COVID-19 modéré (c.-à-d. avec signes d'infiltrations pulmonaires mais sans diminution de la spo) le protocole était modifié par la suite pour inclure les patients ayant 12 ans ou plus le groupe initial de patients ont reçu pendant 5 jour le remdesivir avec les normes de soins (n = 191), une durée de 10 jours de traitements avec un standard de soins (n = 194), ou un standard de soins seuls (n = 200).</p> <p><b>Résultats :</b></p> <p>Au jour 11, les données indiquent que l'amélioration clinique était de 70 % des patients ayant reçu un traitement de 5 jours, 65% chez les patients ayant reçu untraitement de 10 jours et de 61% chez les patients ayant reçu le standard de soins seuls</p> <p>Les données indiquent une amélioration clinique significative chez les patients traités par un schéma de 5 jours de remdesivir par rapport aux soins seule (76% des patients dans le groupe de 5 jours et 66% dans le groupe de soins). L'oxygénothérapie était nécessaire ches 11% des patients traités. une aggravation de l'état clinique a été signalée chez 11% des patients traités avec les soins seuls contre 3% des patients traités durant 5 jours et 6% des patients traités durant 10 jours . Il y avait 4 décès signalés chez les patients ayant reçu des soins par rapport à aucun décès dans le groupe de 5 jours de traitement et 2 dans le groupe de 10 jours de traitement.</p> <p><b>*Essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par le placebo adultes avec COVID-19:</b> 1063 ont reçu du remdesivir (200 mg IV le jour 1, puis 100 mg une fois par jour jours 2-10 ou jusqu'à la sortie de l'hôpital ou décès) ou un placebo. Tous les points ont reçu des soins de soutien selon la norme des soins, 88,7% des patients avaient une maladie grave au début de l'étude et le temps médian entre l'apparition des symptômes et le début du traitement était de 9 jours (intervalle: 6-13jours).</p> <p><b>Résultats :</b></p> <p>L'Analyse de données préliminaire qui comprenait 1059 pts (538 sous remdesivir et 521 randomisés sous placebo) indique que le temps médian de récupération est plus court chez le groupe remdesivir (11 jours) vs le groupe placebo groupe (15 jours) et a suggéré que le traitement par remdesivir peut avoir fourni une bénéfice de survie (estimations de Kaplan-Meier la mortalité au jour 14 était de 7,1% dans le groupe remdesivir vs 11,9% dans le groupe placebo).</p>
<p><b>Tocilizumab</b></p>	<p><b>*Rapports de cas et études observationnelles</b> décrivant l'utilisation du tocilizumab chez les patients atteints de COVID-19 signalés dans diverses régions du monde.</p> <p>Dans les données préliminaires d'un essai chinois observationnel, à bras unique (Xu et al.) impliquant 21 patients présentant l'infection grave ou critique du COVID-19, les</p>

	<p>patients ont démontré la réduction rapide de la fièvre et un besoin réduit d'oxygène supplémentaire dans les jours suivant la réception du tocilizumab (initialement donné comme dose simple de 400 mg par perfusion IV ; cette dose a été répétée dans les 12 heures chez 3 patients en raison de la fièvre continue).</p> <p>Dans une étude rétrospective et observationnelle en Chine (Luo et al.) impliquant 15 patients modérément à gravement malades avec COVID-19, le tocilizumab (80-600 mg par dose) a été donné, et a été employé en conjonction avec la méthylprednisolone chez 8 patients.</p> <p>Environ un tiers des patients ont reçu 2 doses ou plus de tocilizumab. Les niveaux élevés de la CRP ont rapidement diminué chez la plupart des patients suivant le traitement, et une diminution progressive des niveaux d'IL-6 a été notée chez les patients qui se sont stabilisés suivant l'administration de tocilizumab. Les résultats cliniques étaient équivoques.</p> <p>Une étude observationnelle rétrospective d'un seul centre de 20 receveurs de greffe de rein en Italie avec COVID-19 hospitalisé pour la pneumonie a inclus 6 patients qui ont reçu le tocilizumab. La moitié des patients ont connu des besoins réduits en oxygène et 2 (33%) a montré des résultats radiologiques améliorés après l'administration ; 2(33%) des 6 patients traités par le tocilizumab sont morts.</p> <p>Zhang et coll. de Chine ont rapporté sur un patient avec le COVIDA-19 et le myélome multiple qui a semblé être avec succès traité avec le tocilizumab.</p> <p>À l'heure actuelle, il n'existe pas d'études publiées bien contrôlées sur l'efficacité et l'innocuité du tocilizumab pour le traitement de COVID19; cependant, de nombreux essais cliniques sont prévus ou en cours à l'échelle mondiale.</p> <p><b>Chine</b> : Essai clinique randomisé, multicentrique et contrôlé évaluant l'efficacité et l'innocuité chez 188 patients atteints de COVID-19. Résultats non encore disponibles. Lien du Registre chinois des essais cliniques : <a href="http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409">http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409</a></p> <p><b>États-Unis</b> : Le fabricant (Roche) mène un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo phase 3 (COVACTA; NCT04320615) en collaboration avec la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), l'étude évaluera l'innocuité et l'efficacité du tocilizumab par rapport au placebo.</p>
<p><b>Favipiravir</b></p>	<p>Les essais cliniques disponibles à ce jour pour évaluer l'utilisation du favipiravir dans le traitement de COVID-19 sont très limitées.</p> <p>Étude ouverte, prospective, randomisée, multicentrique chez 236 adultes atteints de pneumonie à COVID-19 en Chine (ChiCTR2000030254) : Favipiravir (1600 mg par voie orale deux fois par jour le jour 1, puis 600 mg par jour deux fois par la suite pendant 7 10 jours) a été associée à un taux de récupération clinique plus élevé à 7 jours (61 contre 52 %) par rapport au groupe témoin traité avec umifenovir ( 200 mg 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours). Stratifié par la sévérité de la maladie, le taux de rétablissement clinique au jour 7 chez les patients avec une pneumonie modérée de COVID-19 était 71% dans le groupe de favipiravir contre 56% dans le groupe d'umifenovir ; le taux de rétablissement clinique dans ceux avec la pneumonie grave à critique de COVID-19 était 6% contre 0%, respectivement. Deux fois plus de pts dans le groupe favipiravir ont eu la maladie grave à critique comparée au groupe recevant umifenovir</p> <p>Dans une petite étude ouverte non randomisée chez des patients atteints de COVID-19 en Chine (ChiCTR200002 600), l'utilisation du Favipiravir (1600 mg par voie orale deux fois par jour le jour 1, puis 600 mg par voie orale deux fois par jour les jours 2-14 (n = 35) a été associée à une diminution de la durée médiane de la clairance virale (4 vs 11 jours) et à un taux d'amélioration plus élevé de la tomodynamométrie thoracique au jour 14 (91 vs 62%) par rapport au groupe témoin recevant du lopinavir / ritonavir (n = 45); les deux groupes ont également reçu de l'interféron aérosol α-1b</p>

<p><b>Corticostéroïdes</b></p>	<p><b>Études observationnelles :</b></p> <p>Les données probantes suggèrent que l'utilisation de corticostéroïdes chez les patients atteints du SRAS, du MERS et de la grippe n'était associée à aucun avantage de survie et à aucun préjudice possible (par exemple, retard de la clairance virale).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les données d'observation non contrôlées en Chine suggèrent un bénéfice thérapeutique possible de la <b>méthylprednisolone</b> chez les patients COVID-19 atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).</li> <li>- Dans l'attente des résultats d'études cliniques contrôlées randomisées évaluant spécifiquement les corticostéroïdes pour COVID-19, des preuves indirectes d'études chez des patients atteints de pneumonie communautaire et d'autres infections virales ont été utilisées pour éclairer les décisions de traitement pour les patients COVID-19.</li> <li>- La corticothérapie systémique a été étudiée dans plusieurs études contrôlées randomisées pour le traitement du SDRA ; les preuves globales sont de qualité faible à modérée.</li> <li>- Dans une récente étude contrôlée multicentrique, non aveugle et randomisée (essai DEXA-ARDS), les effets de la <b>dexaméthasone</b> en conjonction avec des soins conventionnels ont été évalués chez des patients hospitalisés atteints de SDRA modéré à sévère recevant une protection pulmonaire ventilation mécanique. Le traitement par la dexaméthasone IV à une posologie de 20 mg une fois par jour aux jours 1 à 5, suivi de 10 mg une fois par jour aux jours 6 à 10 a entraîné une réduction de la durée de la ventilation mécanique et une mortalité globale (c.-à-d. 15% augmentation de la survie à 60 jours) par rapport au traitement conventionnel seul.</li> </ul> <p><u>Sur la base des résultats de cette étude, un essai clinique a été lancé pour évaluer spécifiquement l'utilisation de dexaméthasone chez les patients atteints de SDRA dû au COVID-19.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- D'autres essais cliniques ont été lancés dans divers pays pour évaluer l'utilisation de corticostéroïdes IV (par exemple, <b>dexaméthasone</b>, <b>hydrocortisone</b>), de corticostéroïdes oraux (par exemple, <b>prednisone</b>) ou de corticostéroïdes inhalés (par exemple, <b>budésonide</b>, <b>ciclésonide</b>) pour le traitement du COVID-19 pneumonie ou SDRA.</li> <li>- Des études contrôlées randomisées évaluant l'utilisation de corticostéroïdes (par exemple, <b>l'hydrocortisone</b>, <b>la dexaméthasone</b>, <b>la méthylprednisolone</b>, <b>la prednisolone</b>) dans le choc septique suggèrent une réduction de la mortalité faible mais incertaine.</li> </ul>
<p><b>Plasma convalescent COVID-19</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude pilote non contrôlée en Chine (Duan et al): 10 adultes atteints de COVID-19 sévère ont reçu une seule transfusion de plasma convalescent COVID-19 (contenant des titres d'anticorps neutralisants SARS-CoV-2) avec des soins standard ; tous les patients ont reçu un traitement antiviral (par exemple, la ribavirine, l'oseltamivir, le péramivir, l'interféron <math>\alpha</math>) et 6 patients ont également reçu de la méthylprednisolone. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et la transfusion de plasma convulsif était de 16,5 jours. Les symptômes de COVID-19 (fièvre, toux, essoufflement, douleur thoracique) se sont améliorés chez tous les patients dans les 1 à 3 jours suivant la transfusion et tous les patients ont montré une amélioration radiologique des lésions pulmonaires. Les titres d'anticorps neutralisants ont augmenté chez 5 patients après la transfusion, mais sont restés les mêmes chez 4 patients. Avant la transfusion, les tests de RT-PCR pour l'ARN du SRAS-CoV-2 étaient positifs chez 7 patients et négatifs chez 3 patients ; après transfusion, l'ARN du SRAS-CoV-2 était indétectable chez 3 patients au jour 2, 3 patients au jour 3 et 1 patient au jour 6.</li> <li>- Séries de cas non contrôlés en Chine (Shen et al): 5 adultes gravement malades atteints de COVID-19 sévère à progression rapide et de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant une ventilation mécanique qui avaient des charges</li> </ul>

virales élevées malgré le traitement antiviral, ont reçu 2 transfusions de COVID -19 plasma convalescent (contenant des titres de dilution de point final d'anticorps neutralisants SARS-CoV-2 de 80-480 selon le donneur); les patients ont continué de recevoir des traitements antiviraux (p. ex. LPV / RTV, favipiravir, interféron  $\alpha$ -1b) et méthylprednisolone. Les patients ont reçu des transfusions de plasma convalescent 10 à 22 jours après leur admission à l'hôpital. Après les transfusions, la température corporelle s'est normalisée en 3 jours chez 4/5 patients. Les IgG, IgM et anticorps neutralisants du SRAS-CoV-2 ont augmenté chez tous les patients, et les charges virales ont diminué et sont devenues négatives en 12 jours.

- Série de cas non contrôlés aux États-Unis (Salazar et al): 25 adultes atteints d'une maladie COVID-19 grave et / ou potentiellement mortelle ont reçu du plasma convalescent en plus de plusieurs autres traitements (par exemple, antiviraux, agents anti-inflammatoires). Le délai médian entre l'apparition des symptômes et la transfusion plasmatique était de 10 jours et 24/25 patients ont reçu une seule transfusion. Le plasma convalescent a été bien toléré et aucun événement indésirable lié à la transfusion n'a été signalé. Au jour 7 après la transfusion, 9 patients (36%) ont présenté une amélioration clinique ; au jour 14 après la transfusion, 19 patients (76%) avaient une amélioration clinique ou étaient sortis. La contribution du plasma convalescent à l'amélioration clinique chez ces patients n'est pas claire car il n'y avait pas de groupe témoin et les patients ont également reçu d'autres traitements.

**Commentaire :** Bien que certains éléments suggèrent des avantages possibles du plasma convalescent chez les patients atteints de COVID-19, les données disponibles à ce jour proviennent en grande partie de rapports de cas ou de séries; la confirmation des études contrôlées randomisées supplémentaires est requise.

De nombreux essais cliniques ont été lancés à l'échelle mondiale pour évaluer l'utilisation du plasma convalescent COVID-19 dans divers contextes (par exemple, prophylaxie post-exposition, traitement des différents stades de la maladie).

### Comité de redaction

Dr Belahcene.S  
Dr Benbachir.H  
Dr Betaouaf.H  
Dr Bouguedra.H  
Dr Charif.Fz  
Dr Derbale.F  
Dr Khaldi.M  
Dr Ouddane.I  
Dr Ould Amar.N  
Dr Sadeg.S  
Dr Tifendjar.I  
Dr Tighezza.N  
Dr Ziar.A

### comité scientifique

Pr. Toumi H.  
Dr. Boudia F.  
Dr. Belbouche N.  
Dr. Fetati H.  
Dr. Benaichouche K.  
Dr.Zitouni.H  
Dr.Mansouri.Z  
Dr. Senhadji I.  
Dr. Chadou.H



ETABLISSEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE ORAN  
SERVICE DE PHARMACOVIGILANCE

Laboratoire de recherche et de developpement  
Pharmaceutique

# Journal d'information de pharmacologie

## Toujours dans la lutte contre le COVID-19

Nous vous rappelons que tout effet indésirable médicamenteux grave, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à notre niveau.

Dans chaque numéro vous trouverez des informations récentes sur le médicament dans les divers domaines de la Pharmacologie : Pharmacologie Clinique, Pharmacovigilance, Pharmaco épidémiologie, évaluation des médicaments pendant la grossesse et au cours de l'allaitement, interactions médicamenteuses, apport des nouveaux produits et actualités.



