



# JOURNAL D'INFORMATIONS EN PHARMACOLOGIE

## Spécial covid-19

PHARMACOLOGIE DU PROTOCOL NATIONAL

Données pharmacologiques de l'Hydroxychloroquine

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

SUPPLEMENTATION VITAMINIQUE ET COVID19

ACTUALITES

**-AVRIL 2020-**

## La pharmacologie face au coronavirus :

### Création du groupe de travail "*médicaments et covid-19*"

Étant donné la nouveauté de l'infection par le SRAS-CoV-2 (COVID-19) et le manque de thérapies éprouvées, une grande variété de stratégies sont utilisées pour lutter contre cette épidémie mondiale. Beaucoup de ces stratégies émergentes reposent sur la réutilisation de médicaments existants, et d'autres sont complètement nouvelles, mais toutes s'appuient sur des preuves scientifiques existantes d'approches mécanistes efficaces contre des infections virales similaires ou contre les symptômes graves causés par COVID-19.

Notre groupe de travail s'est fortement mobilisé durant cette période pandémique afin de fournir une information large, objective et étayée sur les questions que pose le grand public sur médicaments et COVID-19. Nous nous sommes pleinement impliqués à travers diverses actions :

- Participer de près dans la rédaction des protocoles de traitements de bonne qualité réalisés, afin d'avoir, dès que possible, des données fiables sur les médicaments réellement efficaces contre le COVID-19 (ATRSS- DGRSDT).
- En attente des résultats, l'absence de preuve d'un éventuel bénéfice est à mettre en balance avec les effets indésirables connus des différentes thérapies adoptées.
- Mettre en place un suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitant une surveillance pour limiter les effets indésirables grave rapportés.

Toutes ces tactiques visent à atténuer le COVID-19 et à fournir une fenêtre pendant laquelle le développement de vaccins peut progresser (avec la mise en garde que la recherche de vaccins pour prévenir l'infection par les coronavirus existants en circulation a été notoirement infructueuse).

Nous veillons à fournir des informations recueillies auprès de diverses sources et visons à couvrir autant de stratégies pharmacologiques envisagées que possible.

Cette situation évolue rapidement, nous ne prétendons donc pas qu'il s'agit d'une documentation exhaustive, mais nous essayons de fournir des informations aussi précises que disponibles.

## DONNEES PHARMACOLOGIQUE DE L'HYDROXYCHLOROQUINE

### C'EST QUOI L'HYDROXYCHLOROQUINE ?

L'hydroxychloroquine est une molécule dérivée de la chloroquine dont la structure est chimiquement proche, les propriétés sont communes. Elle est utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de certaines pathologies auto-immunes<sup>1</sup>.

### PHARMACOCINETIQUE ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'hydroxychloroquine a une résorption rapide par le tractus digestif avec un taux plasmatique maximal en 1 à 2 heures. Son métabolisme se fait par alkylation et glycoconjugaion.

L'hydroxychloroquine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6. L'administration concomitante de modulateurs (inhibiteurs ou inducteurs) de cet enzyme est à éviter pendant le traitement par hydroxychloroquine, le cas échéant, une surveillance rigoureuse doit se faire (jusqu'à plusieurs jours) après l'arrêt de l'hydroxychloroquine. Quelques inhibiteurs connus du CYP2D6 sont par exemple les antidépresseurs tels que la fluoxétine, la paroxétine ou le bupropion, les antiarythmiques tels que la propafénone, les antirétroviraux tels que le ritonavir, les antihistaminiques tels que la diphenhydramine, les antimycosiques tels que la terbinafine. Leur association à l'hydroxychloroquine entrainera donc une augmentation des taux plasmatiques en hydroxychloroquine et des risques d'effets indésirables associés à cette molécule.<sup>3</sup>

### MECANISME D'ACTION

La chloroquine n'agit pas directement sur le virus mais sur les cellules infectées elles-mêmes par le virus, en diminuant leurs pouvoir infectieux. Elle pourrait également avoir un effet négatif sur la liaison entre le virus et son récepteur sur les cellules à infecter<sup>1</sup>.

Une étude montre que les effets de la chloroquine sont médiés par l'entrée du zinc dans les cellules. Cette molécule agissant comme ionophore à zinc, augmentant la biodisponibilité du zinc pour les cellules. Nous pouvons ainsi supposer que la chloroquine ne peut pas exercer ses effets chez les sujets carencés en zinc ou ceux dont le taux de zinc a brutalement chuté en raison d'une surconsommation par le système immunitaire<sup>4</sup>.

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1- Chloroquine et coronavirus : quelle efficacité et quels dangers Aurélie Blaize. 10/04/2020.
- 2- RCP plaquenil
- 3- Afmps. Hydroxychloroquine et chloroquine, attention à leur demi vie d'élimination et aux risques d'interactions médicamenteuses.01/04/2020.
- 4- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=hemert+coronavirus+zn>

## CHLOROQUINE VS HYDROXYCHLOROQUINE

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont deux molécules qui se ressemblent beaucoup, qui ont le même mode d'action, mais qui n'ont pas tout à fait le même profil de sécurité d'utilisation. La chloroquine donne parfois un certain nombre de complications, telles que les complications cardiaques qui sont rares avec l'hydroxychloroquine et plus fréquentes avec la chloroquine, surtout aux doses cumulées élevées, elle a aussi une certaine toxicité rétinienne si on le prend longtemps, et sa toxicité foétale est démontrée. L'ajout d'un dérivé hydroxylé permet d'avoir moins souvent des complications. Ainsi, dans le cadre d'administrations chroniques,

L'hydroxychloroquine a moins d'effets secondaires indésirables que la chloroquine.

On parle pour ces médicaments d'un index thérapeutique, c'est la différence de dose qui existe entre la dose thérapeutique et la dose toxique. Quand on utilise la chloroquine, la dose en schéma thérapeutique est très proche de la dose qui est connue pour être toxique chez l'homme. Pour l'hydroxychloroquine c'est un tout petit peu différent. Cette dose utilisée pour traiter l'homme est beaucoup plus basse que la dose toxique. C'est pour ça que l'hydroxychloroquine est préférée. Elles ont le même mode d'action, et ont le même impact, cependant d'un point de vue sécurité du médicament, l'hydroxychloroquine est meilleure que la chloroquine qui est potentiellement toxique (Tableau I)

**Tableau I : comparaison entre la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine.**

	Doses thérapeutiques maximales (toutes indications confondues)	Doses Recommandées pour le traitement du COVID-19 (en Algérie)	Doses toxiques
<b>Hydroxychloroquine</b>	600 mg/J	200 mg 3 fois par jour (10 J)	Adulte: 2 g Enfant: 25 mg/kg
<b>Chloroquine</b>	-900 mg (le premier jour de traitement curatif du paludisme) - 400 mg/j (autres pathologies)	500 mg 2 fois par jour (5 à 7 J)	25 mg/kg

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. The Canadian hydroxychloroquine study group. A randomized study of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-4.
2. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine : amultifaceted treatment in lupus. *Presse Med* 2014;43:e167-80.
3. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte, M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacol* 2015;23:231-69.
4. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS study). *ArthritisRheum* 2013;72:1786-92.
5. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. *Clin Drug Invest* 2018;38:653-71.
6. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren's syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:249-58.
7. Yusuf IH, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye* 2017;31:828-45.
8. Marmor M, Kellner U, Lai TYY, Melles R, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 2016;123:1386-94.

10. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia PMID: 32075365

11. Chloroquine et hydroxychloroquine ; Point d'information à destination des professionnels de santé; Réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance – 22 mars 2020 ;

## CHLOROQUINE ET PHARMACOPHORE

La chloroquine, est une substance de la famille des amino-4-quinoléines, utilisée dans le traitement du paludisme, polyarthrites rhumatoïdes et de lupus érythémateux, il a donné des résultats encourageants lors d'études pour traiter le COVID-19 [1,2].

La chloroquine peut agir à différents niveaux du cycle de multiplication viral [2], il peut inhiber une étape préalable à l'entrée du virus en interférant avec les particules virales et les récepteurs cellulaires. En utilisant une combinaison d'approches de modélisation structurale et moléculaire, la chloroquine lie les acides sialiques et les gangliosides avec une haute affinité. Donc en son présence, la protéine virale S n'est plus capable de se lier aux gangliosides [3].

Dans une étude, ils ont choisi une de ces protéines virales cruciales, la protéase de type papain (PLpro) responsable de la maturation virale, pour dépister *in silico* les médicaments approuvés par la FDA. Leur modèle d'homologie

de la protéase a été construite sur la base de la structure PLpro du SRAS-coronavirus, et les médicaments ont été introduit dans les poches S3 / S4 du site actif de l'enzyme en utilisant le docking moléculaire. La chloroquine se lie à l'enzyme cible avec une affinité et une bonne géométrie, suggérant leur potentielle efficacité contre le virus [4].

Dans une autre étude, ils ont utilisé la bioinformatique pour analyser le rôle de nouvelles protéines de coronavirus (telles que l'ORF8 et les glycoprotéines de surface). Les résultats de l'étude montrent que l'ORF8 et les glycoprotéines de surface pourraient se combiner à la porphyrine pour former un complexe, tandis que (ORF10, orf1ab et ORF3a) attaquent l'hème pour dissocier le fer de la porphyrine en conséquence perturbant la voie anabolique normale de l'hème. La chloroquine pouvait empêcher l'orf1ab, l'ORF3a et ORF10 d'attaquer l'hème et inhiber la liaison de l'ORF8 et les glycoprotéines de la surface aux porphyrines [5]

### BIBLIOGRAPHIE :

- 1- <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00608> [consulté le 13 avril 2020]
- 2- Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. International Journal of Antimicrobial Agents (2020).
- 3- Fantini J, Scala D C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new

mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. International Journal of Antimicrobial Agents (2020).

- 4- Rimanshee A, Amit D, Vishal P, Mukesh K. Potential inhibitors against papain-like protease of novel coronavirus (COVID-19) from FDA approved drugs. ChemRxiv(2020).
- 5- Wenzhong Liu, Hualan Li. COVID-19 Disease: ORF8 and Surface Glycoprotein Inhibit Heme Metabolism by Binding to Porphyrin

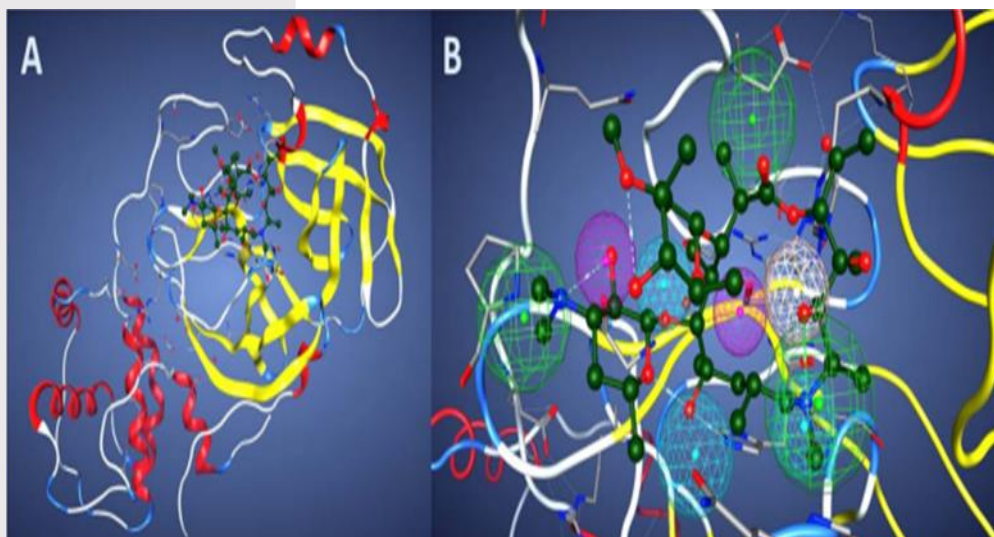


## AZITHROMYCINE ET PHARMACOPHORE

Une étude à Montréal a utilisé le site de liaison potentiel du ligand dans la protéase de SARS-COV19 (PDB ID 6Y2F) pour la construction du pharmacophore à base de protéines des centres fictifs potentiels qui se lient aux résidus dans la poche (étude à Montréal, Canada)

Sur la base d'une structure cristalline de la protéase SARS-COV19 avec l'inhibiteur, ils ont développé un modèle pharmacophore de la poche de liaison de cette protéine. En utilisant ce modèle, ils ont parcouru leur base de données conformationnelle des médicaments approuvés par la FDA et ont obtenu 64 résultats qui ont été regroupés et puis utilisés pour l'amarrage flexible à la poche de protéase. La liste des médicaments

obtenus comprend le VIH et Inhibiteurs de la protéase de l'hépatite C, ensemble d'antibiotiques ciblant les ribosomes bactériens 30S et 50S, et l'azithromycine a déjà démontré une certaine activité dans la thérapie au COVID-19 [2]. Ils notent également que la publication récente des thérapies COVID-19 comprend deux inhibiteurs des protéases du VIH, ainsi que deux médicaments qui ont été élucidés dans leur étude - le carfilzomib et la cyclosporine A [3]. Actuellement les travaux sur l'exploitation de la base de données étendue contenant environ 9 000 médicaments approuvés par la FDA et des composés, mais en pensant à la situation d'urgence dans le monde, nous voulons publier l'obtenu ASAP



**Figure 1 :** Position de liaison de l'azithromycine dans la protéase **COVID-19**

La position de liaison de l'azithromycine dans la protéase COVID-19. (A) Une position de l'azithromycine dans la poche de la protéase COVID-19. (B) Azithromycine dans le modèle pharmacophore d'un potentiel inhibiteur de protéase. Le modèle comprend neuf centres fonctionnels : deux donneurs, deux accepteurs, un centre donneur / accepteur et trois centres hydrophobes.

Il est intéressant de noter que cette sélection contenait de l'azithromycine déjà testée et montrée prometteuse entraîne le traitement de l'infection par COVID-19 et de trois inhibiteurs connus des protéases virales : le télaprévir (VHC), le glécaprévir (VHC) et l'indinavir (VIH).

## GESTION DES RISQUES HYDROXYCHLOROQUINE

### Groupe 01 :

Patients COVID-19 confirmé, stade léger à modérée (aucune exigence en O<sub>2</sub> / aucun signe de pneumonie), avec un facteur de risque (âge > 65 ans ET / OU dysfonctionnement sous-jacent des organes terminaux (poumon, cœur, foie), diabète, coronaropathie, maladie pulmonaire obstructive chronique, hypertension artérielle)

#### ❖ Contre-indications

- QTc > 500 msec
- Interaction médicamenteuse ;
- Myasthénie grave
- Porphyrie
- Pathologie rétinienne
- Épilepsie

#### ❖ Gestion de risque :

Effectuer l'ECG quotidiennement si QTc initial 450-500 msec et bilan biochimique selon la pathologie sous-jacente (Surveillance de la kaliémie, de la magnésémie, de la glycémie (risque d'hypoglycémie))

### Groupe 02 :

Patients COVID-19 confirmé, stade sévère

≥ 1 des éléments suivants :

- Fréquence respiratoire ≥ 30 / min (adultes); ≥ 40 / min (enfants < 5)
- Saturation en oxygène du sang ≤ 93%
- Ratio Rapport PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> < 300
- Infiltration des poumons > 50% du champ pulmonaire en 24 à 48 heures

#### ❖ Contre-indications

- QTc > 500 msec
- Interaction médicamenteuse ;
- Myasthénie grave
- Porphyrie
- Pathologie rétinienne
- Épilepsie

#### ❖ Gestion de risque :

- Effectuer quotidiennement le bilan biochimique de base et l'ECG si QTc initial > 450 msec
- Évitez les quinolones et les macrolides si possible, ou surveillez de près le QT si ces antibiotiques sont nécessaires
- Dans le cas où des antibiotiques doivent être fournis, envisager d'ajouter de l'azithromycine (compte tenu de son effet synergique possible avec l'hydroxychloroquine) MAIS avec une prudence particulière pour l'interaction et l'allongement de l'intervalle QTc (ECG quotidien ou surveillance cardiaque)

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1-Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTED OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM. *Universitairziekenhuis Antwerpen, Hôpital Universitaire Saint-Pierre Bruxelles, Institut voortropischegeneeskunde* : 19 March 2020; Version 4

## Population particulière :

### Femme enceinte / allaitante :

#### Chloroquine :

##### Femme enceinte :

Des études *in vitro* ont montré que la chloroquine provoque des mutations géniques et des cassures chromosomiques. La chloroquine expose donc à un risque génotoxique (altération du génome). Des études effectuées *in vivo* ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (morts fœtales et malformations oculaires).

Les données d'exposition actuellement disponibles dans l'espèce humaine, qui sont plus nombreuses pour la chloroquine, n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Cependant, en raison d'un risque génotoxique potentiel, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique justifie l'utilisation du traitement au regard des risques potentiels encourus pour la mère et le fœtus.

cours des deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse.

### Gériatrie :

Les personnes âgées de 65 ans et plus sont des sujets à risque et susceptibles de développer des complications sévères.

#### **1. Signes cliniques de gravité :**

La gravité des infections COVID 19 est d'abord clinique, marquée par :

##### • **Des signes respiratoires :**

- Dyspnée
- Cyanose importante ;
- Tirage sus sternal et intercostal ;
- Balancement thoraco-abdominal ;
- SpO2 < 90 %. Sous oxygène nasal

##### • **Des signes cardiovasculaires :**

- Tachycardie ou bradycardie ;
- Hypotension ou hypertension artérielle ;
- Marbrures généralisées.

##### • **Des signes neurologiques :**

- Confusion ;
- Agitation ;
- Somnolence ;
- Coma.

##### Femme allaitante :

Il a été démontré que la chloroquine est excrétée dans le lait maternel (jusqu'à 12,3 % de la dose maternelle journalière ajustée sur le poids). En raison du potentiel génotoxique de la molécule (sécurité préclinique) et par mesure de précaution, l'allaitement est contre indiqué en cas de traitement par chloroquine. [1-2-3]

#### Hydroxychloroquine :

##### Risques au cours de la grossesse, l'allaitement et impact sur la fertilité

Dans le cadre de son AMM, une contraception efficace est recommandée par mesure de précaution chez les hommes et les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement. De plus, dans le cadre de son AMM, l'hydroxychloroquine est contre-indiquée pendant l'allaitement.

L'hydroxychloroquine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que la situation clinique le justifie.[4]

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIES :

1. Haut Conseil de la santé publique relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 23 mars 2020
2. Vidal.fr Mise à jour : 20 Janvier 2020
3. <https://www.rfcrpv.fr/chloroquine-point-dinformation/> réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance 22 mars 2020
4. ansm protocole d'utilisation thérapeutique 30 mars 2020 hydroxychloroquine infection par le coronavirus sars-cov-2 (maladie covid-19)



- Réglée pour un pH sanguin compris entre 7,30 et 7,45.

## 2. Traitement :

### • Traitement symptomatique

#### a) Oxygénothérapie :

**Objectif :** Obtenir une saturation en oxygène supérieure ou égale à 92%.

Les modes d'administration de l'O<sub>2</sub> varient en fonction des débits administrés :

- Lunettes à oxygène : débit entre 0,5 à 5l/min ;
- Masque à oxygène : débit entre 5 à 8 l/min ;
- Masque à oxygène avec réserve au-dessus de 8l/min (**uniquement en l'absence de respirateur**)

**b) Ventilation mécanique :** Si non amélioration après 1 à 2h

Les patients concernés sont ceux présentant une insuffisance respiratoire aiguë d'installation rapide inexplicite, avec ou sans notion de contagion ou des patients déjà hospitalisés et dont l'hypoxémie n'est pas corrigée par l'oxygénothérapie.

#### **Objectifs : Ventilation protectrice**

- Corriger suffisamment les échanges gazeux.
- Optimiser le recrutement alvéolaire.
- Minimiser le risque baro-volotraumatique.
- Limiter le risque de transmission du virus au personnel et aux autres patients.

#### **Intubation :**

- Intubation en séquence rapide sous vidéo laryngoscopie (si disponible) ;
- Protection maximale contre la projection de gouttelettes ;
- Aspiration utilisant les systèmes clos.

#### **Mode ventilatoire :**

- Ventilation assistée-contrôlée en volume (VAC) ;
- Débit inspiratoire constant (rectangulaire) ;
- Débit inspiratoire règle entre 50 et 60 L/mn ;
- Pause télé-inspiratoire de 0,2 à 0,3s ;
- Pression de plateau < 30 cm de H<sub>2</sub>O.

#### **Volume courant (VC) : VC = 6 ml/kg de poids idéal :**

- Poids idéal Femmes : = 45,5 + 0,91 (taille en cm - 152,4) ;
- Poids idéal Hommes : = 50 + 0,91 (taille en cm - 152,4).

#### **Fréquence respiratoire (FR) :**

- FR = 20 à 30 cycles /mn ;

#### **Pression Expiratoire Positive (PEP) :**

Débuter par 8 à 10 cmH<sub>2</sub>O puis augmenter la PEP par paliers de 2 cmH<sub>2</sub>O toutes les 5 mn jusqu'à l'obtention d'une pression de plateau comprise entre 28 et 30 cm H<sub>2</sub>O, sans dépasser une PEP totale (PEP + PEP intrinsèque) de 20 cm de H<sub>2</sub>O.

#### **FiO<sub>2</sub> :**

- FiO<sub>2</sub> = 30 à 100 %.

**Adaptée pour obtenir une SpO<sub>2</sub> entre 88 et 92 % et/ou une PaO<sub>2</sub> entre 55 et 80 mm Hg.**

#### **Sédation – Curarisation :**

- Sédation profonde et curarisation initiale sont recommandées dans les formes sévères pendant les 48 premières heures ;

- Ensuite, sédation adaptée pour obtenir une bonne adaptation du patient au ventilateur.

#### **Manœuvres de recrutement :**

- En cas de désaturation profonde (après déconnexion) ;

- Augmentation transitoire du niveau des PEP dépasser une pression de plateau de 40 cm de H<sub>2</sub>O.

#### **Décubitus ventral (DV) :**

- Positionnement du patient en décubitus ventral pendant 6 à 18 heures/24 heures ;

- Evaluation de l'efficacité : PaO<sub>2</sub> après une heure et 04 heures de DV ;

- Prévention des lésions de pression par les changements de position de la tête et des bras toutes les heures ;

- Sécurisation de la sonde trachéale et des cathéters lors des changements de position.

#### **ECMO (extra-corporelle membrane oxygénation) :**

**Recours à l'ECMO en cas d'échec de la ventilation mécanique dans les centres où les équipements sont disponibles.**

**Si Fio<sub>2</sub> < a 90% et indice d'oxygénation < a 80mm hg pendant plus de 3 h et Pplat s > 35 mmhg.**

#### • **Traitement associé :**

- Remplissage vasculaire adapté
- Vasopresseurs : Noradrénaline, Adrénaline, Dobutamine
- Pas d'antibiotique à large spectre

- Antibiothérapie systématique dans le cas de SDRA ou s'il existe des foyers de condensation alvéolaire. On prescrira une céphalosporine de 3ème génération associée à une quinolone ;
- Prévention et traitement des complications.

### • **Traitement spécifique**

Pour tous les patients présentant une forme modérée, une forme avec pneumonie et/ou une forme sévère suspecte d'une infection Covid-19 : il sera prescrit, en l'absence de contre-indications et sous surveillance médicale :

#### **1ère intention :**

- Chloroquine : a raison de 500 mg, 2 fois par jour pendant 5 à 7 jours.  
Où
- Hydroxychloroquine : a raison de 200 mg, 3 fois par jour pendant 10 jours.

#### **2ème intention :**

- Lopinavir /ritonavir : (comprime 200/50 mg) a raison de 2 cp, 2 fois par jour en respectant les règles d'utilisation et ce pendant 5 à 7 jours  
Où
- Atazanavir : 300 mg/jour pendant 2 semaines.

#### **Des mesures à prendre :**

En plus des traitements à visée respiratoire, il convient de veiller chez tout patient dès l'alitement, aux différents points suivants :

- Prévention thromboembolique de type HBPM (héparine de bas poids moléculaire), systématique selon les recommandations actuelles (adaptation au débit de filtration glomérulaire)
- Eviter tout arrêt d'anticoagulant ou d'antiagrégant plaquettaire dans le contexte

infectieux car risque d'évènements cardiovasculaires important.

- Hydratation du patient avec perfusion systématique intraveineuse dès lors que le patient est polypnéique et/ou fébrile et/ou hors d'état de s'hydrater seul. Réévaluation quotidienne de l'état d'hydratation.
- Mobilisation précoce même si oxygénothérapie en cours avec intervention du kinésithérapeute dès le 3ème jour (mobilisation active au lit puis marche)
- Lutte contre les troubles de déglutition fréquents à un âge avancé en cas de pneumonie ; hydratation et soins de bouche systématiques.
- Adaptation des traitements antihypertenseurs à l'état hémodynamique des patients. Arrêt des antihypertenseurs dès que la pression artérielle systolique est inférieure à 140 mmHg.
- ECG systématique et surveillance en raison du risque de myocardite, d'infarctus du myocarde et de troubles du rythme liés aux traitements spécifiques.
- Contrôle quotidien de la diurèse, du transit intestinal et des douleurs, et adaptation des traitements en cours.
- Prévention du syndrome d'immobilisation et évaluation du risque d'escarres par mesure de l'Index Pression Systolique systématique.
- Contrôle des facteurs aggravant le syndrome confusionnel.

#### **REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE :**

1. Plan de préparation et de riposte A la menace de l'infection Coronavirus covid-19 (MSPRH)
2. BIP Clinique de la région Occitanie avril 2020 COVID 19
3. AVIS relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-cov21
4. Résumé caractéristique des produits (hydroxychloroquine)

## Pédiatrie :

La majorité des données sur le Covid-19 chez l'enfant sont, à ce jour, issues d'études chinoises. Dans la majorité des cas, la maladie était asymptomatique à modérée. Quelques hypothèses ont été proposées, telles qu'une maturité moindre des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) ou une réponse immunitaire renforcée des enfants en raison de leurs multiples contacts avec les infections respiratoires hivernales.

Les manifestations cliniques et biologiques de l'infection à Covid-19 chez l'enfant pourraient se traduire de manière un peu différente de l'adulte : incubation un peu plus longue, présence de toux, fièvre mais aussi œdème pharyngé, marqueurs de l'inflammation élevés mais lymphopénie moins fréquente, élévation de la procalcitonine, fréquence des co-infections et opacités en verre dépoli au scanner thoracique sont des signes retrouvés chez les patients pédiatriques.

Concernant la prise en charge médicamenteuse du Covid-19, comme chez l'adulte, il n'existe pas de médicaments ayant démontré leur efficacité.

### • Conduite à tenir:

- Traitement symptomatique : antipyrétiques, antalgiques type paracétamol.  
(Ne pas prescrire d'anti-inflammatoire non stéroïdien).
- Prise en charge des comorbidités éventuelles.
- Surveillance toutes les 8 heures : température, fréquences cardiaque et respiratoire, mesure de la PA et de la SpO<sub>2</sub>.
- Hydroxychloroquine est contre indiqué chez l'enfant moins de 6 ans en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge.

### REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE :

5. Plan de préparation et de riposte A la menace de l'infection Coronavirus covid-19 (MSPRH)
6. BIP Clinique de la région Occitanie avril 2020 COVID 19
7. AVIS relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-cov21
8. Résumé caractéristique des produits (hydroxychloroquine)

## SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

L'hydroxychloroquine a été introduite dans l'arsenal thérapeutique de différents hôpitaux, et en Algérie le 24/03/2020 pour le traitement des formes modérées et sévères d'infections au SARS-CoV-2 nécessitant une hospitalisation [1]. Le dosage plasmatique de l'hydroxychloroquine par HPLC permettrait une optimisation du traitement pour une stratégie thérapeutique efficace.

Cet article a pour objectif de proposer des modalités de suivi thérapeutique Pharmacologique (STP) de l'hydroxychloroquine (HCQ ; Plaquenil®) dans le contexte des infections à SARS-CoV-2 (COVID-19)

Dans une étude *in silico*, Yao et al [2] en utilisant des modèles PBPK (physiologically-based pharmacokinetic model) ont simulé 5 schémas posologiques différents de concentrations d'hydroxychloroquine dans le liquide pulmonaire afin d'explorer le schéma le plus efficace tout en tenant compte du profil d'innocuité du médicament

L'étude rapporte une **CE50** de **0.72 µM** soit **0.24 µg/mL**, ils proposent une dose de charge de **400mg** de sulfate d'hydroxychloroquine per os deux fois par jour à **J1**, suivi de **200 mg** deux fois par jour de **J2** à **J5**. A ces posologies, les simulations montrent des concentrations plasmatiques apparemment faibles de l'ordre de **0.1 µg/mL** mais qui pourraient néanmoins permettre une exposition pulmonaire importante avec des quotients inhibiteurs tissulaires libres très élevés de l'ordre de **85** dès **J5** après le début du traitement.

Les résultats de cette étude ont servi à établir des cibles plasmatiques selon les recommandations du groupe STP de la SFPT mises à jour (cible plasmatique minimum > 100 ng/ml) [3].

**A ce jour, les arguments sont donc en faveur de :**

- l'indication d'une dose de charge à J1, suivi d'une dose de maintenance au choix du clinicien en fonction des données actuelles. La dose de charge peut être augmentée en cas d'administration par sonde naso-gastrique compte tenu d'une biodisponibilité diminuée.

**Tableau II : Tableau récapitulatif des concentrations cibles (Cible minimum et seuil toxique).**

Dosage à H48(fin J2), J4, J6-8 et J10 en résiduel			
Concentrations résiduelles (Cmin) plasmatiques*		Concentrations résiduelles (Cmin) sang total	
Cible minimum	Seuil toxique	Cible minimum	Seuil toxique
> 0.1 µg/mL	> 1 µg/mL	> 0.3 µg/mL	> 2 µg/mL

- la réalisation d'un STP précoce à 48H (fin du **J2/début J3**) en résiduel (Cmin avant la prise suivante) pour vérifier l'obtention des **Cmin** cibles définies ci-dessous (**table II**)

- proposer une adaptation de posologie de la dose de maintenance en fonction des résultats du STP et des données de tolérance clinique et biologique.

- de contrôler régulièrement les concentrations au cours du traitement étant donné que l'état d'équilibre n'est pas atteint et c'est afin de s'assurer de ne pas dépasser un seuil de Cmin considéré comme potentiellement toxique (**table 1**). Dosage à **H48** (fin J2), **J4**, **J6-8** et **J10**

### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

- 1- Djamila Kourta(5 AVRIL 2020). Premiers patients traités à la chloroquine : des résultats encourageants. *El Watan*, 3
- 2- Yao X et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 Mar 9
- 3- Site : [https://sfpt-fr.org/images/documents/STP/Recommandations\\_STP\\_ANRS\\_AC43\\_Pharmacologie\\_v2\\_26\\_03\\_20.pdf](https://sfpt-fr.org/images/documents/STP/Recommandations_STP_ANRS_AC43_Pharmacologie_v2_26_03_20.pdf)

## SUPPLEMENTATION EN ZINC

Le zinc est par excellence, le minéral antiviral. Il inhibe l'activité de l'ARN polymérase et entrave ainsi la réplication du virus

Selon Dr ZevZelenko ; a traité environ 500 patients avec :

- **Hydroxychloroquine 200 mg** deux fois par jour pendant 5 jours
- **Azithromycine 500 mg** une fois par jour pendant 5 jours
- **Sulfate de zinc 220 mg** une fois par jour pendant 5 jours

Il a obtenu 100% de guérison et que 10 % des patients avait souffert de quelques effets secondaires du zinc tel que les nausées et les diarrhées temporaires notant que la dose quotidienne de zinc varie largement

## LA SUPPLEMENTATION EN « VITAMINE C »

**SARS-COV2** provoque une hypoxie prolongée et progressive en se liant à l'hémoglobine dans les globules rouges.

Sans l'ion fer, l'hémoglobine ne peut plus se lier à l'oxygène. C'est ainsi que commence le processus de stress oxydatif pulmonaire qui conduit à une inflammation, qui entraîne à son tour la fibrose.

(1)

Peu importe la maladie : SARS-COV2 et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, ou la nouvelle pneumonie actuelle (**COVID 19**), la principale cause de décès des patients est l'insuffisance cardiopulmonaire causée par une augmentation du stress oxydatif aigu.

Lorsque le virus provoque une augmentation du stress oxydatif dans le corps et une augmentation de la perméabilité capillaire, l'application précoce de fortes doses de vitamine C (**50 à 100 mg/kg toutes les 6h pendant 96h**) peut avoir un fort effet antioxydant, réduire les réponses inflammatoires et améliorer la fonction endothéliale (2)

Les premières études cliniques ont montré que la vitamine C peut aider à éliminer le liquide alvéolaire en empêchant l'activation et l'accumulation de neutrophiles et en réduisant les dommages aux canaux épithéliaux alvéolaires. En même temps, la vitamine C peut empêcher la formation de pièges extracellulaires de neutrophiles, qui est un événement biologique de

entre 12 à 150 mg pour le zinc sous forme libre et pour les sulfates de zinc c'est jusqu'à 220 mg (le sulfate de zinc se compose d'environ 23% de zinc élémentaire, donc 220 mg de sulfate de zinc est équivalent à environ 50 mg de zinc ) mais un excès de 40 mg par jour de zinc élémentaire peut provoquer des symptômes pseudo-grippaux, tels que fièvre, toux, maux de tête et fatigue.

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02347/full>
- 2- <https://www.caducee.net/COVID19> : Un médecin américain aurait traité avec succès plus de 500 patients avec l'hydroxychloroquine : 26 mars 2020
- 3- drugs.com

lésion vasculaire causée par l'activation des neutrophiles. (3)

Enfin, lors de l'utilisation de ce régime, il convient de noter qu'en raison de la concentration élevée, il peut irriter les vaisseaux sanguins et provoquer des douleurs. Il est recommandé de donner des liquides isotoniques pour rincer les vaisseaux sanguins rapidement après l'administration afin de réduire l'irritation des vaisseaux sanguins.

Sur la base des différentes propriétés pharmacologiques de la vitamine C, ce traitement ne doit pas être utilisé chez les patients présentant les situations cliniques suivantes : (1)

1. Allergie à la vitamine C ;
2. Espérance de vie inférieure à 24h ;
3. Femmes enceintes et / ou allaitantes ;
4. Avoir une Trachéotomie ou avoir des antécédents familiaux d'oxygénothérapie
5. Maladie pulmonaire interstitielle, tumeurs malignes, hémorragie alvéolaire diffuse, acidocétose diabétique ou antécédents de calculs rénaux actifs.

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIE :

- 1 : J.Yves « Covid-19 : entre le début puis l'aggravation, deux maladies différentes en une » 2020
- 2 : <https://blogs.mediapart.fr/ninhursag/blog/200320/la-chine-maitrise-le-coronavirus>
- 3: ErolA. 2020. High-dose intravenous vitamin C treatment for COVID-19. 10.31219/osf.io/p7ex8. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/339511104\\_High-dose\\_intravenous\\_vitamin\\_C\\_treatment\\_for\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/339511104_High-dose_intravenous_vitamin_C_treatment_for_COVID-19)



## LE PLASMA DES PATIENTS CONVALESCENTS TESTE CONTRE LE COVID-19

Une fois remis du Covid-19, les convalescents ont un plasma riche en anticorps qui pourrait aider d'autres patients à lutter contre le coronavirus. Des tests sont en cours pour valider les premiers résultats encourageants.

Plusieurs travaux ont étudié la réalité de la production d'anticorps contre SARS-COV2, dont celle de l'équipe de Zheng Zhang, de l'université des sciences et des technologies de Shenzhen, en Chine (1). Les chercheurs ont montré que deux semaines après les premiers signes de la maladie, les 173 patients hospitalisés suivis avaient dans le sang de nombreux anticorps contre le coronavirus. De tels résultats ouvrent par ailleurs des pistes pour des tests de dépistage sérologiques fondés sur la détection de ces anticorps. Plus rapides, ils seraient aussi plus faciles à mettre en œuvre que ceux basés sur l'ARN viral. (1)

Les anticorps sont donc bien là. Sont-ils utiles pour traiter les malades ?

Plusieurs études vont dans ce sens-là, cinq patients qui étaient dans un état grave ont été transfusé par le plasma des patients convalescents riche en anticorps (notamment des immunoglobulines G, ou IgG) anti-SARS-COV2. (2)

En trois jours, la fièvre et la charge virale ont baissé chez 4 patients, ainsi que le syndrome de détresse respiratoire aigu a disparu en douze jours. Un mois après l'injection, trois patients sont guéris et sont sortis de l'hôpital, les deux autres sont dans un état stable. Une autre étude chinoise, menée sur 10 patients a obtenu des résultats similaires et les auteurs appellent à des tests plus rigoureux et plus conforme aux standards (randomisé et double aveugle). (3)

Début des essais cliniques :

L'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), en association avec l'AP-HP (assistance publique des hôpitaux de Paris) et l'Établissement français du sang (EFS) a lancé un essai qui a porté sur soixante patients, dont la moitié ont reçu du plasma prélevé par l'EFS chez des donneurs guéris depuis au moins quatorze jours. Les premiers prélèvements ont été effectués le mardi 7 avril, et les résultats préliminaires seront annoncés d'ici deux à trois semaines. (4)

Aux États-Unis, plusieurs essais du même type sont en cours de préparation (5) et attendent leur autorisation par la FDA. Cependant, les objectifs diffèrent car certains essais porteront sur des patients en début d'infection, d'autres sur des patients atteints d'une forme sévère, et d'autres encore sur la protection d'individus non infectés mais exposés à la maladie.

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1- Juanjuan Zhao, Quan Yuan et col. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* ; 28 March 2020.
- 2- Chenguang Shen, PhD; Zhaoqin Wang, et col. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *American Medical Association. JAMA* 27 mars 2020.
- 3- Kai Duan, Bende Liu, et col. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS* ; 6 avril 2020.
- 4- Inserm. Coviplasm : tester l'efficacité de la transfusion de plasma de patients convalescents du Covid-19 dans le traitement de la maladie. [En ligne] consulté le 13 avril 2020 <https://presse.inserm.fr/demarrage-de-lessai-clinique-coviplasm-visant-a-tester-lefficacite-de-la-transfusion-de-plasma-de-patients-convalescents-du-covid-19-dans-le-traitement-de-la-maladie/38984/>
- 5- U S National Library of Medicine. [En ligne] consulté le 13 avril 2020

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur ont un risque de développer une maladie grippale plus grave ou compliquée (2).

Alors que l'épidémie s'est transformée en pandémie, de nombreux centres au niveau mondial ont observé que les patients immunodéprimés pour SOT peuvent présenter un haut risque de développer une grave maladie respiratoire par COVID-19. Actuellement, il n'y a pas de données spécifiques sur le COVID-19 chez les patients immunodéprimés et transplantés. Les principales données présentées dans la littérature de COVID-19 chez les patients atteints de TOS sont rapportées dans cet article. L'objectif est d'élaborer une stratégie de prise en charge adaptée, du diagnostic à la thérapie.

Dans « l'ère pandémique », le patient symptomatique atteint de TOS est considéré comme positif pour COVID-19 jusqu'à preuve du contraire.

Chez les patients atteints de SOT, l'administration chronique d'un traitement par immunosuppression modifie la réponse immunitaire. En particulier, la réponse immunitaire des lymphocytes T est considérablement supprimée par l'utilisation à long terme d'agents immunosuppresseurs. Le tacrolimus et la cyclosporine sont les médicaments les plus couramment utilisés pour l'immunosuppression d'entretien chez les patients TOS, ils réduisent la production d'IL-2 qui est un régulateur de la prolifération ainsi que la survie et la maturation des cellules T (3).

### **Ajustement ou Arrêt des agents immunosuppresseurs :**

En cas de COVID-19 suspecté et / ou confirmé, le clinicien doit envisager d'ajuster / arrêter les immunosuppresseurs et, en même temps, protéger la fonction du greffon. La justification de la modification du traitement immunosuppresseur est double. Tout d'abord, lors du traitement de la pneumonie due à une infection virale opportuniste, une réduction, voire une interruption temporaire des immunosuppresseurs est une stratégie courante et permet aux patients de réacquies l'immunité anti-infectieuse dans un court laps de temps, ce qui est propice à l'élimination du virus (4, 5).

Deuxièmement, lorsque COVID-19 a été confirmé, les cliniciens ont adopté un protocole pour traiter

l'infection virale par l'administration de Lopinavir / Ritonavir par voie orale, 400/100 mg, deux fois par journée. Il a été suggéré que la cyclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus et le sirolimus peuvent être interrompus pendant le traitement par les inhibiteurs de la protéase Lopinavir / Ritonavir. Ce médicament a été proposé comme traitement de soutien hors AMM chez les patients atteints de COVID-19, mais ne peut pas être pris en association avec des immunosuppresseurs en raison de fortes interactions médicamenteuses, l'association Lopinavir/Ritonavir (Kletra®) dont les deux principes actifs sont très fortement inhibiteurs enzymatiques présente à un risque de surdosage majeur et de toxicité des immunosuppresseurs. Cependant, l'efficacité thérapeutique de l'association Lopinavir / Ritonavir n'a jamais été confirmée et son potentiel thérapeutique est toujours en cours d'étude (6). Le clinicien, d'après l'évaluation du rapport bénéfice/risque, pourrait ajuster / interrompre les immunosuppresseurs pour minimiser la gravité de la progression des symptômes associée à COVID-19, et examiner par la suite la progression de la maladie et son amélioration ultérieure pour réinstaller le traitement immunosuppresseur.

### **Protection de la fonction d'allogreffe :**

Après l'ajustement / la suspension du traitement d'immunosuppresseur, il est nécessaire d'éviter le rejet de l'allogreffe induit par la réactivation du système immunitaire. Si l'état clinique du patient s'améliore, les agents immunosuppresseurs peuvent être progressivement réintroduits. Cependant, si les patients ne peuvent pas prendre de comprimés oraux ou si leur état clinique s'aggrave, le clinicien doit envisager l'utilisation de doses appropriées de corticostéroïdes intraveineux. L'effet immunosuppresseur des corticostéroïdes pourrait protéger l'allogreffe contre le rejet et éviter la crise imminente d'Addison pendant la période d'arrêt des corticostéroïdes par voie orale ; de plus, l'effet anti-inflammatoire des corticostéroïdes peut également réduire l'exsudation des alvéoles et soulager les symptômes systémiques (comme la fièvre ou la fatigue) causés par la tempête de facteurs inflammatoires (7).

Il est essentiel de faire attention à la posologie et à la durée de l'administration des corticostéroïdes. La longue durée ainsi que des doses excessives

peuvent nuire à la guérison en raison de l'inhibition de l'immunité antivirale, et peut également entraîner d'autres effets secondaires liés aux corticostéroïdes (8). Les données présentées dans la littérature ont fait état d'une large gamme de doses quotidiennes de méthylprednisolone (40-80 mg) (4, 5). Néanmoins dans l'étude Guillen et al. (5), le tacrolimus a été arrêté pour l'interaction du ritonavir avec les inhibiteurs de la calcineurine et l'évérolimus en raison de son risque signalé d'inhibiteur de mTOR induisant une pneumonie (9), mais il n'y a aucune mention de l'administration de corticostéroïdes. D'autres études sont nécessaires pour démontrer le rôle de l'administration de corticostéroïdes chez les patients SOT et présentant des symptômes respiratoires provoqués par une infection par COVID-19, et éventuellement, la posologie et la durée du traitement.

En plus de la corticothérapie, il est également nécessaire de soutenir la fonction des organes, en évitant blessure induite par d'autres facteurs. Par exemple, les patients avec une greffe de rein diagnostiqués avec COVID-19 et en étant en quarantaine à domicile, le traitement par la lévofloxacine, plutôt que par l'azithromycine, est recommandé après une évaluation minutieuse par le médecin. Dans ce cas, la réduction empirique de la cyclosporine doit être effectuée. Une hydratation adéquate et l'utilisation de paracétamol sont suggérées en cas de fièvre. Les données épidémiologiques disponibles ont confirmé que l'insuffisance rénale aiguë est l'une des principaux facteurs de risque dans le pronostic de COVID-19. Il est utile de se rappeler que l'infection au COVID-19 peut provoquer des lésions pléiotropes avec élévation dans les marqueurs d'organes spécifiques, ce qui rend difficile le diagnostic différentiel avec le rejet d'allogreffe provoqué par l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs. En effet, environ 37% des patients présentant une élévation des niveaux d'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase et des lésions myocardiques, se manifestant par une augmentation de la troponine cardiaque hypersensible I, se sont produites chez 5 des 41 premiers patients diagnostiqués avec COVID-19 à Wuhan (10).

Chez les patients pédiatriques SOT atteints de COVID-19

Peu de données sont disponibles sur la présentation clinique et les résultats de COVID-19 chez les enfants, et le seul article sur ce sujet a déclaré que, malgré trois patients testés positifs

pour COVID-19, personne n'a développé de maladie pulmonaire clinique (7). D'après les données présentées dans la littérature, seulement 2,1% des patients confirmés avec COVID-19 étaient âgés <20 ans, et aucun décès n'a été signalé chez les <10 ans (19). Les manifestations cliniques des enfants infectés par COVID-19 peuvent être plus légères que chez les adultes, la plupart des patients pédiatriques présentant de la fièvre, de la toux, de la congestion et de la rhinorrhée, et principalement des symptômes gastro-intestinaux (vomissements et diarrhée). Un rapport d'un cas d'un enfant de 13 mois atteint de COVID-19 ou il a été décrit des complications graves de syndrome de détresse respiratoire aiguë et choc septique (20-22). Pour ce groupe particulier de patients, les données présentées dans la littérature sont rares.

### **Conclusion :**

La prise en charge des patients adultes infectés par SOT et COVID-19 est un défi pour le clinicien. Il y a un manque de données dans la littérature, mais trois points clés sont cruciaux :

1. À « l'ère pandémique », considérer le patient symptomatique comme positif pour COVID-19 infection jusqu'à preuve du contraire ;
2. Ajuster / Arrêter les agents immunosuppresseurs ;
3. Protéger la fonction du greffon avec une voie et une administration adéquate de glucocorticoïdes et mesures de soutien. Pour les patients pédiatriques, les données sont rares.

### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

1. Kaltsas A, Sepkowitz K. Community acquired respiratory and gastrointestinal viral infections : challenges in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(4):423-30.
2. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2014;58(2):214-24.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020.
4. Li F, Cai J, Dong NJTJoH, Transplantation L. First Cases of COVID-19 in Heart Transplantation From China. 2020.
5. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *American journal of transplantation:*

official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2020.

6. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2020.

7. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2020.

3. de Mare-Bredemeijer EL, Metselaar HJ. Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26(1):85-95.

9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13.

10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.

11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.

## RESUME DES ETUDES SUR LE COVID

### USA :

Récemment, il a été suggéré de traiter l'infection Covid-19 avec une combinaison de l'antipaludique « Hydroxychloroquine » (200 mg 3 fois par jour pendant 6 jours) et de l'antibactérien « Azithromycine » (500 mg par jour pendant 6 jours).

Cependant, l'Hydroxychloroquine a de nombreux effets indésirables tels que des troubles cardiaques, hépatiques et oculaires, entre autres. Ainsi, des contrôles sont nécessaires avant d'utiliser l'Hydroxychloroquine chez les patients atteints de maladies chroniques qui sont les plus touchés par Covid-19.

Ce risque peut être réduit si l'Hydroxychloroquine peut être utilisée à une dose plus faible tout en atteignant une concentration sanguine stable et efficace. Cela peut être mieux réalisé avec la Clarithromycine dont l'action est bien supérieure à celle de l'Azithromycine.

L'utilisation de Clarithromycine au lieu de l'Azithromycine est donc fortement recommandée avec un protocole de six jours :

- Hydroxychloroquine 100 mg 3 fois par jour
- Clarithromycine 500 mg deux fois par jour. (1)

La US Food and Drug Administration a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence pour un système de purification du sang destiné à traiter les patients de 18 ans ou plus atteints d'une maladie confirmée à coronavirus 2019 (COVID-19) admis à l'unité de soins intensifs (USI) avec une insuffisance respiratoire confirmée ou imminente. (2)

### CANADA : (3)

Actuellement, le traitement de COVID-19 comprend des soins de soutien et le traitement de toute infection secondaire, comme la pneumonie. Il n'existe pas de médicaments ou de vaccins, mais il y a actuellement 12 essais cliniques autorisés au Canada avec du matériel de diagnostic, des soins de soutien et/ou des traitements pour COVID-19.

**Tableau III: Liste des essais cliniques autorisés par santé de CANADA.**

Titre de l'essai	Nom de médicament	Détenteur d'autorisation	Date d'autorisation
<b>U-DEPLOY</b>	Ruxolitinib	UniversityHealth Network	le 7 avril, 2020
<b>SAR153191</b> <b><u>REMAP-CAP</u></b>	Keyzara (Sarilumab) lopinavir/ritonavir (Kaletra) and interferon beta 1a (Rebif)	Sanofi-Aventis Recherche & St-Michael's Hospital Unity Health;	le 24 mars 2020 Le 1er avril, 2020
<b>NTM-CTP-01</b>	Nitric Oxide	University of British Columbia	le 19 mars 2020
<b>MP-31-2019-2945</b>	Vitamin C (ascorbicacid)	Centre de recherche du centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	le 18 mars 2020
<b>HEROS-1</b>	Hydroxychloroquine	UniversityHealthNetwork;	le 3 Avril 3, 2020
<b>CORIPREV-1</b>	lopinavir/ ritonavir	UnityHealth Toronto	le 21 mars 2020
<b>COLCORONA</b>	Colchicine	Institut de cardiologie de Montréal	le 20 mars 2020
<b>CATCO</b>	Lopinavir/ ritonavir	SunnybrookResearch Institute	Le 18 mars 2020
<b>BHC-RIB 5401-HC</b>	Ribavirine (Virazole)	Valeant Canada Inc	le 8 avril 2020
<b>(COVID19 PEP RCT - Canada)</b>	Hydroxy-chloroquine	Institut de recherché du Centre universitaire de santé McGill	le 25 mars 2020
<b>COVACTA</b>	Actemra®/RoActemra® (tocilizumab)	Hoffmann-La Roche	le 24 mars 2020

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

1. Abdel H. Labidi ; Un nouveau protocole pour un traitement potentiel des infections dues à Covid-19 ; 2020-04-01
2. Government of canada ; Les vaccins et les traitements pour la COVID-19 : Liste de tous les essais cliniques covid19 autorisés par santé de CANADA ; 11/04/2020
3. FDA ; la FDA autorise un appareil de purification du sang pour traiter le COVID-19 ; 10/04/2020



#### COMITE DE REDACTION :

- Dr. BENBACHIR H.
- Dr. TIGHAZZA N.
- Dr. TIFENJAR I.
- Dr. OULD AMAR NH.
- Dr. CHADLI S.
- Dr. DERBALE FZ.
- Dr. BELAHCENE S.
- Dr. BENTAOUF H.
- Dr. KHALDI H.
- Dr. OUDDANE I.
- Dr. BOUGUEDRA H.
- Dr. SADEG S.
- Dr. ZIAR A.
- Dr. BEKHTAOUI C.
- Dr. AMRANI A.
- Dr. AMARNI M.
- Dr. MANSOUR S.
- Dr. SMAIL A.
- Dr. TACHMA A.
- Dr. HAOUATTI F.

#### COMITE SCIENTIFIQUE ET DE LECTURE :

- Pr. TOUMI H.
- Dr. BOUDIA F.
- Dr. BELBOUCHE N.
- Dr. FETATI H.
- Dr. BENAICHOUCHE K.
- Dr. ZITOUNI H.
- Dr. SENHADJI I.
- Dr. CHADOU H.

- Service de Pharmacovigilance EHU Oran.
- Laboratoire de recherche en développement Pharmaceutique LRDP – Université Oran1.

