



## HYDROXYCHLOROQUINE

### MYTHE OU REALITE

## DANS LE TRAITEMENT DU COVID-19

## **EDITORIAL**

### **PROTOCOLE D'HYDROXYCHLOROQUINE BENEFICE/RISQUE**

---

1. En afrique
2. En europe
3. En amérique
4. En australie
5. En asie

### **PAYS ADHERENTS/NON ADHERENTS AU PROTOCOLE HYDROXYCHLOROQUINE**

---

1. Hydroxychloroquine dans le monde

### **PROTOCOLES SANS HYDROXYCHLOROQUINE**

---

1. Phase virale
2. Phase inflammatoire

### S'AGIT-IL DU « CHANT DU CYGNE » POUR L'HYDROXYCHLOROQUINE ?

TOUMI.H

La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont montré une activité in vitro sur le coronavirus SARS-Cov-2, avec un effet supérieur pour l'hydroxychloroquine, qui est actuellement au cœur de toutes les attentions.

Les résultats des premières études cliniques évaluant l'effet de l'hydroxychloroquine, à cause de faiblesses méthodologiques majeures, ne permettent pas de conclure à l'efficacité de ce médicament chez les patients atteints de COVID-19. Pourtant, les résultats de ces études préliminaires ont suscité un emballement médiatique important, laissant craindre un usage massif et non contrôlé. En l'absence de preuve d'efficacité, le premier risque est d'exposer inutilement des patients aux effets indésirables bien connus de l'hydroxychloroquine. De plus, un usage large en dehors de toute recommandation risque de compromettre la complétion d'essais cliniques de bonne qualité, empêchant d'avoir des données fiables quant à son efficacité et celle des autres médicaments en cours d'évaluation.

Fin mars 2020, et en moins de 24 heures, trois autorités sanitaires viennent de dire « stop » à l'hydroxychloroquine dans le traitement de la Covid-19, depuis la publication le 22 mai dans The Lancet d'une étude observationnelle de grande ampleur, démontrant que la molécule, seule ou avec un macrolide, était associée à un sur risque de décès chez les malades traités.

L'OMS a d'abord annoncé dans la soirée du 25 mai 2020 une « pause temporaire » à effet immédiat du bras hydroxychloroquine de son essai Solidarity (père de l'essai Discovery de l'Inserm), mené dans plusieurs pays depuis deux mois, le temps pour le comité de surveillance de procéder à une analyse des données de sécurité.

En France, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), saisi par le ministre de la Santé au lendemain de la publication de l'étude, vient quant à lui de conclure à l'absence de bénéfice de l'hydroxychloroquine, seule ou en association avec un macrolide, dans le traitement du Covid-19. Tout ce que les études menées ont démontré, en France ou à l'international, ce sont des effets indésirables, essentiellement cardiaques, ou des décès, à l'instar des différentes enquêtes des Centres régionaux de pharmacovigilance. Le HCSP recommande donc de ne pas utiliser l'hydroxychloroquine, seule ou associée à un macrolide, dans le traitement de la Covid-19, excepté peut-être dans les essais cliniques, rejoignant au passage les avis des autorités sanitaires américaine, britannique, canadienne, suisse, ou encore chinoise.

Les essais cliniques français viennent aussi d'être mis en mode pause. Se rangeant à la position de l'OMS, l'Agence nationale de sécurité du médicament vient de suspendre ce 26 mai l'inclusion de nouveaux patients devant être traités par hydroxychloroquine dans les essais cliniques, dans l'attente de nouvelles données. Seuls les patients en cours de traitement expérimentaux pourront poursuivre les protocoles.

A l'heure actuelle, le protocole de l'hydroxychloroquine reste le plus adéquat sur le plan thérapeutique tout en utilisant les indicateurs d'évaluation d'une innocuité avec un bénéfice/risque à travers des chiffres de guérison et les notifications des effets indésirables néfastes de l'hydroxychloroquine. Dans ce contexte, en Algérie nous n'avons pas noté de ce type d'incidents (effets indésirables).

## PROTOCOLE D'HYDROXYCHLOROQUINE BENEFICE/RISQUE

### 1.EN AFRIQUE

*Boussebat.A.Belahcene.S*

**L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a décidé de suspendre tous les essais cliniques avec de l'hydroxychloroquine, cependant plusieurs pays ont continué à l'utiliser pour le traitement de la maladie du Covid-19.**

Après la publication d'une étude, dans la revue scientifique *The Lancet*, qui montre le risque de décès associé à l'utilisation de l'hydroxychloroquine, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a suspendu tous les essais cliniques de cette molécule dans le traitement contre Covid-19. Mais à l'heure, où de nombreux pays soignent leurs malades du Covid-19 avec la chloroquine et l'hydroxychloroquine, bon nombre d'entre eux ne veulent pas changer de traitement. C'est le cas du Brésil, de l'Algérie, du Maroc, de la Turquie, de la Jordanie, de la Thaïlande, de la Roumanie, du Portugal, du Kenya, du Sénégal, du Tchad ou encore du Congo-Brazzaville.

- **Algérie :**

Selon Dr Mohamed Bekkat, membre du Comité scientifique de suivi de l'évolution de la pandémie en Algérie, l'étude publiée dans *The Lancet* « prête à confusion » car elle « semble concerner des cas graves pour lesquels l'hydroxychloroquine n'est d'aucun secours », alors que la molécule « s'est

révélée efficace quand elle est utilisée précocement ».

- **Maroc :**

Pareil à l'Algérie, au Maroc plus de 4800 malades ont été guéris en suivant le protocole à la chloroquine.

- **Sénégal :**

L'hydroxychloroquine continuera d'être prescrite aux malades du Covid-19 au Sénégal. L'annonce faite le 2 mai 2020 par les autorités sanitaires s'appuie sur des études réalisées par le professeur Moussa Seydi, l'infectiologue qui coordonne la prise en charge des personnes touchées par le Sars-Cov-2. *"Vu les résultats préliminaires, nous allons continuer notre prise en charge avec l'hydroxychloroquine"*, a-t-il déclaré.

En fait, deux études ont été réalisées, une première sur le continent africain, où de nombreux autres pays ont déjà adopté l'hydroxychloroquine comme option thérapeutique. Une des analyses montre que sur 181 patients, la durée médiane d'hospitalisation était de treize jours pour les malades n'ayant reçu aucun traitement, onze pour ceux ayant reçu de l'hydroxychloroquine seule, neuf pour ceux ayant reçu de l'hydroxychloroquine associée à l'azithromycine (antibiotique) et même huit pour ceux ayant consulté tôt et démarré le traitement dans les 24 heures.

L'autre étude portant sur les effets secondaires est basée sur 362 sujets. Lesquels ont été observés chez douze personnes, a indiqué le professeur Seydi. Le traitement a été maintenu pour quatre d'entre elles parce que les effets n'étaient pas "gênants" et arrêté pour les huit autres, mais il n'y a eu "aucun effet secondaire grave" et tous les signes ont régressé à la fin du traitement. Plus de 700 malades sont traités dans vingt centres de prise en charge.

- **Nigeria :**

« Il y a des données qui prouvent que l'hydroxychloroquine a fonctionné pour de nombreux patients. C'est pourquoi nous allons continuer », a déclaré la professeure Mojisola Adeyeye, qui dirige au Nigeria l'agence du médicament.

Le moment où le Mali s'est également dit prêt à suspendre ses essais cliniques, la Tunisie n'a rien déclaré(1)(2).

## **Afrique de sud un des pays concernés par l'essai clinique « solidarité » :**

« Solidarity » est un essai clinique international lancé par l'Organisation mondiale de la Santé et ses partenaires dans le but de trouver un traitement efficace de la COVID-19.

Plus de 400 hôpitaux dans 35 pays recrutent des patients et près de 3500 patients ont déjà été recrutés dans 17 pays. Au total, plus de 100 pays ont pris part à l'essai ou exprimé le souhait de le faire, et l'OMS apporte un soutien à 60 d'entre eux. Parmi les pays concernés par cette étude, l'Afrique de sud ; qui aujourd'hui suspend le protocole à base d'(hydroxy)chloroquine ; était le seul pays africain qui a été admis par l'OMS(3) .

## **Références :**

(1) francinfos. Ces pays africains qui ont décidé de continuer à soigner le Covid-19 avec l'hydroxychloroquine. 31/05/2020.

(2) agence France-Presse. Le monde divisé sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine. 1 juin 2020.

(3) « UN health chief announces global 'solidarity trial' to jumpstart search for COVID-19 treatment » [archive], UN News, 18 mars 2020 (consulté le 2 avril 2020)

## PROTCOLE D'HYDROXYCHLOROQUINE BENEFICE/RISQUE

### 2. EN EUROPE

*Derbale.FZ.Ould Amar.N*

La preuve de l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine dans le traitement des patients atteints de COVID-19 n'a pas été établie. De grands essais randomisés contrôlés sont en cours pour évaluer son efficacité en traitement et en prévention du COVID-19.

Le mercredi 28 mai 2020 la majorité des gouvernements européens ont décidé d'arrêter l'utilisation de l'hydroxychloroquine pour traiter les patients atteints de COVID-19.

Les mesures prises par la France, l'Italie et l'Angleterre ont fait suite à une décision de l'OMS le 26 mai 2020 de suspendre un grand essai d'hydroxychloroquine en raison de problèmes de sécurité.

- **France :**

le Haut Conseil de santé publique, selon un décret au Journal officiel interdit la prescription de l'hydroxychloroquine contre le Covid-19 hors essais cliniques à partir du mercredi 28 mai 2020 en raison des effets secondaires potentiellement graves, en particulier cardiovasculaires. Malgré cette décision, l'IHU Méditerranée Infection de Marseille dirigé par le professeur Didier Raoult a continué de traiter ses patients avec l'association hydroxychloroquine et azithromycine. Il maintient que cette association a diminué le risque de transfert vers l'unité de soins intensifs ou de décès et celui d'hospitalisation.

- **Italie :**

Les autorités sanitaires ont conclu que les risques, associés à peu de preuves que l'hydroxychloroquine était bénéfique contre la

COVID-19, méritaient une interdiction en dehors des essais cliniques.

- **Grande-Bretagne :**

La Grande-Bretagne également mis des limites à sa propre utilisation de l'hydroxychloroquine, sur la base d'une étude sur son efficacité par l'Université d'Oxford a été suspendue. L'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA) a déclaré: «Tous les essais d'hydroxychloroquine dans COVID-19 restent sous examen attentif ».

- **Allemagne :**

Les autorités sanitaires examinent l'étude de Lancet et la décision de l'OMS mais n'ont pris aucune décision concernant de nouvelles directives sur l'hydroxychloroquine.

- **Espagne :**

L'Espagne a déclaré qu'elle ne voyait aucune raison d'arrêter l'utilisation de l'hydroxychloroquine pour traiter les patients atteints de COVID-19.

### Références :

- Avis du Haut Conseil à la Santé Publique relatif à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19 : Le Gouvernement prend un décret modifiant le cadre de prescription 27 mai 2020
- IHU early diagnosis and management of covid-19 patients: a real-life cohort study of 3,737 patients, marseille, france 27 mai 2020
- Matthias Blamont EU governments ban malaria drug for COVID-19, trial paused as safety fears grow 28 mai 2020
- *Conor kavanag* european countries reject hydroxychloroquine treatments for COVID-19 pharmafocus 28 mai 2020

## PROTOCOLE D'HYDROXYCHLOROQUINE BENEFICE/RISQUE

### 3. EN AMERIQUE

Charif. FZ. Amrani.A



Figure 1 : pays où l'hydroxychloroquine est recommandée en Amérique (1)

- **Etats unis d'Amérique (USA) :**

Le gouvernement des USA a déclaré que la Food and Drug Administration avait approuvé l'utilisation de l'hydroxychloroquine pour les essais cliniques (figure 1), tout on sachant que New York devient l'épicentre de la pandémie aux États-Unis (2). Une étude a présenté les cas de 1 438 patients admis dans les hôpitaux de l'Etat de New York entre le 14 et le 28 mars. Ces malades du Covid-19 ont été divisés en quatre groupes (tableau 1) :

- traitement à l'hydroxychloroquine (18.8%)
- l'antibiotique l'azithromycine (14.7%)
- une combinaison des deux (51.1%)
- autres traitement (15.4%).

En conclusion de ce travail, qui a été mené jusqu'au 24 avril, il apparaît que, chez les patients hospitalisés, un traitement à l'hydroxychloroquine, à l'azithromycine ou aux deux n'était pas significativement associé à des différences de mortalité par rapport aux malades qui n'avaient pas reçu ces médicaments. Cependant, l'interprétation de ces résultats peut être limitée par la conception observationnelle.(3-4).



**Tableau 1 :** le résumé de l'étude réalisé sur les patients hospitalisés covid-19

Le protocole	Type d'essai	Pays	Les patients	Le résultat
-Hydroxy-chloroquine -hydroxychloroquine + Azithromycine -Azithromycine - Autres	- Etude cohorte randomisée	USA (New York)	1 438 patients admis dans les hôpitaux de l'Etat de New York entre le 14 et le 28 mars.	Pas de différence significative de mortalité

Même après que l'Organisation mondiale de la santé a suspendu les essais de l'hydroxychloroquine sur les patients COVID-19 en raison de problèmes de sécurité. Le président des Etats Unie Trump lui-même a déclaré qu'il suivait un régime d'hydroxychloroquine à titre préventif, même si la Food and Drug Administration des États-Unis avait émis un avertissement concernant son utilisation pour le coronavirus .

- **Canada :**

L'autorité de santé canadienne autorise la poursuite de l'utilisation de l'hydroxychloroquine, malgré les résultats négatifs qui ont été publiés dans la revue The Lancet et la suspension des essais cliniques SOLIDARITY par l'OMS

L'autorité a communiqué avec les responsables des différents essais cliniques (au nombre de 9) qui sont menés sur l'hydroxychloroquine au Canada, afin qu'ils lui fournissent la liste des cas d'arythmie cardiaque qui ont pu se présenter jusqu'à maintenant, ainsi qu'un nouveau rapport du

comité de surveillance de l'innocuité, lequel comité est composé d'experts indépendants qui examinent régulièrement les données reliées à l'innocuité du traitement étudié.

En attendant ces informations et compte tenu du fait qu'aucun cas d'arythmie cardiaque n'a été signalé dans le cadre des différents essais cliniques autorisés au pays. (5).

- **Brésil :**

Le ministère brésilien de la santé a publié de nouvelles directives pour une utilisation plus large des médicaments antipaludéens dans les cas d'atteinte bénigne, un traitement présenté par le président brésilien au mépris des experts de la santé publique avertissant d'éventuels risques pour la santé(6)

Une étude brésilienne cherchant l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement des patients atteints de Covid-19 a été interrompue par un comité de surveillance de la sécurité, après qu'une dose élevée du médicament se soit révélée mortelle pour certains patients.

L'essai clinique randomisé a prévu 440 patients séparés en 2 groupes un groupe à forte dose et un à faible dose, mais après 13 jours, six des 40 patients du groupe à faible dose étaient décédés, contre 16 des 41 patients du groupe à forte dose. En outre, cinq patients du groupe à forte dose avaient une maladie cardiaque sous-jacente, dont trois sont décédés

Malgré ces résultats décourageants, plusieurs autres observations empêchent de conclure catégoriquement que la chloroquine à haute dose était toxique(7)

## PROTOCOLE D'HYDROXYCHLOROQUINE BENEFICE/RISQUE

### 4. EN AUSTRALIE

*Haouatti.F.Tachma.A*

Compte tenu des preuves limitées de l'effet contre COVID-19, ainsi que du risque d'effets indésirables importants, la TGA (therapeutic Goods Administration) (Figure 2) **déconseille fortement l'utilisation de l'hydroxychloroquine** en dehors de ses indications actuelles pour le moment, sauf dans le cadre d'un essai clinique ou dans un environnement contrôlé pour le traitement de patients gravement malades à l'hôpital. Afin de limiter l'utilisation de l'hydroxychloroquine aux indications actuellement approuvées, de nouvelles restrictions ont été imposées quant aux personnes qui peuvent entamer un traitement à l'aide de cette substance.

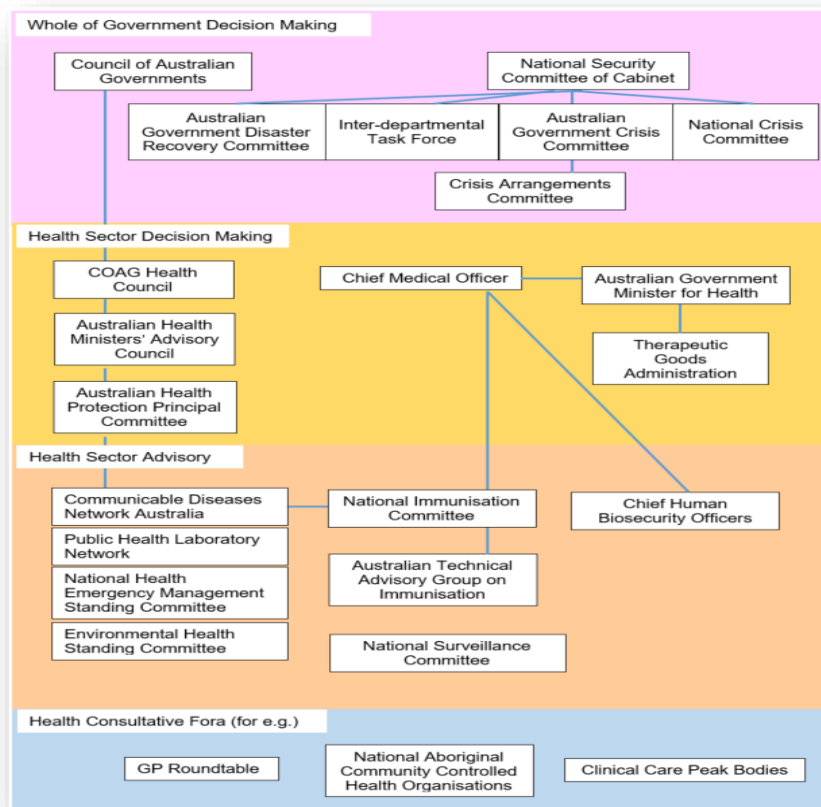
**Aucun médicament n'a été approuvé par la TGA pour le traitement de COVID-19, par conséquent la prescription de tout médicament pour le traitement de COVID-19 est considérée comme une utilisation non conforme à l'étiquette. Il n'existe actuellement aucune donnée claire permettant d'éclairer les orientations cliniques sur l'utilisation, le dosage ou la durée du traitement par COVID-19.**

L'AHPPC (Australian Health Protection Principal Committee) (Figure 2) recommande **un soutien symptomatique et une**

**oxygénothérapie** complémentaire pour les personnes souffrant d'une maladie grave due à une infection par COVID-19. Si le patient éprouve une détresse respiratoire extrême ou si son état continue de se détériorer et ne peut être géré efficacement avec de l'oxygène supplémentaire, **une intubation et une ventilation mécanique** peuvent être nécessaires. En cas de choc septique ou d'instabilité hémodynamique, un soutien hémodynamique, y compris des vasopresseurs, peut être nécessaire dans une unité de soins intensifs.

Pour les patients dont l'état se détériore ou qui sont gravement malades, les soins de soutien sont toujours recommandés comme meilleure pratique. L'utilisation expérimentale de médicaments **n'est pas recommandée** et ne doit être prescrite que dans le cadre d'un essai clinique.

Les médicaments peuvent continuer à jouer un rôle dans la prise en charge d'un patient infecté par COVID-19, mais seulement s'ils sont prescrits pour leurs objectifs initiaux. Par exemple, l'administration d'oseltamivir si le patient est co-infecté par la grippe, ou l'utilisation de corticostéroïdes chez les personnes gravement malades là où ils seraient normalement utilisés, par exemple la BPCO.



**Figure 2 :** Ensemble du gouvernement, secteur de la santé, comités consultatifs de santé impliqués dans la prise de décision pour une nouvelle épidémie de coronavirus.

## Références :

1. <https://www.tga.gov.au/alert/new-restrictions-prescribing-hydroxychloroquine-covid-19>
2. <https://www.health.gov.au/news/australian-health-protection-principal-committee-ahppc-coronavirus-covid-19-statements-on-7-april-2020>
3. Australian Health Sector Emergency Response Plan for Novel Coronavirus (COVID-2019).3

## PROTOCOLE D'HYDROXYCHLOROQUINE BENEFICE/RISQUE

### 5. EN ASIE

*Ould Amar.N. Ouddane.I.Sadeg.S*

- ARABIE SAOUDITE :**

La propagation internationale extrêmement rapide de la COVID-19 avec une morbidité et une mortalité importantes a fait de la recherche d'interventions thérapeutiques possibles une priorité mondiale. Bien qu'aucuns médicaments antiviraux contre le SRAS-CoV-2 n'aient été approuvés, un grand nombre de médicaments existants sont à l'étude comme un traitement possible pour les patients infectés par la COVID-19. Des

publications récentes ont réexaminé l'utilisation de la chloroquine (CQ) et / ou de l'hydroxychloroquine (HCQ) comme option thérapeutique potentielle pour ces patients.

Différents pays ont adoptés l'hydroxychloroquine (HCQ) dans leurs protocoles de prise en charge de la COVID-19. Le tableau ci-dessous décrit celui du Royaume d'Arabie Saoudite contre la COVID-19.

**Tableau 2:** le protocole national de la prise en charge des patients COVID-19 positifs en Arabie Saoudite

Catégories	Traitements
<b>Légère à modérée</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Triple thérapie combinée (pour les adultes) : <b>Lopinavir / Ritonavir, Ribavirine et l'interféron bêta-1b</b> pendant 14 jours (Commencé dans le 7ème jour suivant l'apparition des symptômes). <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lopinavir / Ritonavir:</b> 400/100 mg (2 comprimés de 200/50 mg) toutes les 12 heures.</li> <li>• <b>Ribavirine :</b> 400 mg toutes les 12 heures</li> <li>• <b>Interféron bêta-1b :</b> 8 MUI les jours alternatifs pour 3 doses.</li> </ul> </li> <li>2. <b>Favipiravir :</b> 1600 mg / dose deux fois par jour le premier jour ; suivi de 600 mg / dose deux fois par jour pendant 7 à 10 jours</li> <li>3. <b>Hydroxychloroquine</b>, si aucune contre-indication : 400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour, suivi de 200 mg deux fois par jour pendant 5 à 7 jours</li> <li>4. <b>Chloroquine</b>, si l'hydroxychloroquine n'est pas disponible : Chloroquine base 600 mg au moment du diagnostic, puis 300 mg 12 heures plus tard, deux fois par jour pendant 5 à 7 jours</li> </ol>
<b>Sévère et critique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La triple thérapie combinée <b>Lopinavir / Ritonavir, Ribavirine et l'interféron bêta-1b</b> est utilisée en première intention.</li> <li>• <b>LeFavipiravir</b> en deuxième intention.</li> <li>• <b>L'hydroxychloroquine ou la chloroquine</b> ne sont pas envisageable.</li> <li>• En cas de suspicion ou de confirmation d'un syndrome de libération de cytokines, <b>le tocilizumab</b> est introduit dans le traitement.</li> </ul>

Dans une tentative d'explorer les preuves qui soutiennent l'utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ) chez les patients COVID-19, deux essais cliniques sont en cours.

**Tableau 3 :** Les essais cliniques de l'hydrochloroquine chez les patients COVID-19 positifs en Arabie saoudite

Le protocole	Type d'essai	Pays	Les patients	Début et fin d'essai	Les résultats
Hydroxychloroquine	Etude contrôlée randomisée	Arabie Saoudite	200 participants	21 Mars 2020 – Septembre 2020	En cours
Favipiravir et Hydroxychloroquine			520 participants	Mai 2020 – Novembre 2021	En cours

### Références :

1. Novel Coronavirus (COVID-19). (2020). Consulté à l'adresse

<https://www.moh.gov.sa/en/HealthAwareness/EducationalContent/PublicHealth/Pages/corona.aspx>

2. Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients. (2020). Consulté à l'adresse

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04394442?term=hydroxychloroquine&cond=covid+19&cntry=SA&draw=1&rank=1>

3. Favipiravir and HydroxyChloroquine Combination Therapy (FACCT). (2020). Consulté le 4 juin 2020, à l'adresse

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04392973?term=hydroxychloroquine&cond=Covid+19&cntry=SA&draw=2&rank=2>

### • Inde :

En Inde sur la base des informations disponibles (essais cliniques non contrôlés), le protocole suivant est considéré comme une indication hors AMM chez les patients atteints d'une maladie grave et nécessitant des soins intensifs

Le protocole :

- Hydroxychloroquine (Dose 400 mg - pendant 1 jour suivi de 200 mg pendant 4 jours)

En combinaison avec

- Azithromycine (500 mg pendant 5 jours)

Ces médicaments doivent être administrés sous étroite surveillance médicale, avec surveillance des effets secondaires, y compris l'intervalle QTc.

Le protocole n'est actuellement pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et les femmes allaitantes.

Autres mesures thérapeutiques:

Pour les patients présentant une détérioration progressive du système de respiration, et une radiographie évoquant une activation excessive de la réponse inflammatoire, les glucocorticoïdes peuvent être utilisés pour une courte période (3 à 5 jours). Il est recommandé que la dose de la méthylprednisolone ne dépasse 1 - 2 mg / kg / jour. Notez que les glucocorticoïdes à forte dose retarderont la clairance du coronavirus en raison de leurs effets immunosuppresseurs surtout chez la femme enceinte,

Prévention des complications :

- Pour prévenir les complications associées à l'infection au COVID-19 certaines thérapies sont recommandées

**Tableau 4:** Prévention des complications liées au COVID19

Anticipation de la complication	intervention
Réduction des jours de la ventilation mécanique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser des protocoles de sevrage de la ventilation mécanique qui incluent une évaluation quotidienne de la respiration spontanée</li> <li>• Minimiser la sédation continue ou intermittente, avec une interruption quotidienne de la sédation continue</li> </ul>
Réduire l'incidence de la ventilation associé à la pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'intubation orale est préférable à l'intubation nasale chez les adolescents et les adultes</li> <li>• Gardez le patient en position semi-allongée (élévation de la tête du lit de 30 à 45 °)</li> <li>• Utilisez un système d'aspiration fermé; drainer et jeter périodiquement le condensat dans le tube</li> <li>• Utilisez un nouveau circuit de ventilation pour chaque patient; une fois le patient ventilé, changer de circuit s'il est sale ou endommagé mais pas régulièrement</li> <li>• Changez l'échangeur de chaleur et d'humidité lorsqu'il fonctionne mal, lorsqu'il est sale ou tous les 5 à 7 jours</li> </ul>
Réduire l'incidence Des accidents Thromboemboliques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser une prophylaxie médicamenteuse (héparine de bas poids moléculaire (préférée si disponible)ou héparine 5000 unités par voie sous-cutanée deux fois par jour) chez les adultes sans contre-indications.</li> <li>• Pour les patients ayant une contre-indication, utiliser une prophylaxie mécanique</li> </ul>

## **Références:**

Government of India Ministry of Health & Family Welfare, Directorate General of Health Services (EMR Division) Revised Guidelines on Clinical Management of COVID – 19.31

st March 2020

- **Iran :**

Le gouvernement iranien quant à lui, utilisa les principaux médicaments répertoriés dans les guideline pour le diagnostic et traitement de COVID-19

- l'hydroxychloroquine (200 mg deux fois par jour / 400 mg en dose unique en cas d'administration combinée avec le Lopinavir-Ritonavir),

- l'oseltamivir (75 mg deux fois par jour),
- le Lopinavir-Ritonavir (400 mg Lopinavir- 100 mg Ritonavir deux fois par jour),
- la Ribavirine (1200 mg deux fois par jour) conformément à la directive nationale.<sup>1</sup>

**Tableau 5:** le résumé de l'étude réalisé sur les patients hospitalisés covid-19 en Iran.<sup>2</sup>

Le protocole	Type d'essai	Pays	Les patients	Le résultat
-Hydroxy-chloroquine  -Lopinavir-Ritonavir	- Etude cohorte randomisée	Iran	100 patients hospitalisés  Comparaison entre deux groupes de patients. (groupe symptomatique et groupe asymptomatique)	l'hydroxychloroquine a montré son efficacité dans l'évolution de la maladie. L'efficacité de lopinavir/ritonavir, liée à des sujets plus jeunes.

## Références :

- Health and Treatment Deputy of the Ministry of Health and Medical Education (2020). Guideline for the diagnosis and treatment of COVID-19 in outpatients and inpatients. [http://dme.behdasht.gov.ir/uploads/Felo\\_Tashkish](http://dme.behdasht.gov.ir/uploads/Felo_Tashkish).
- Mohammad Ali Ashraf<sup>1</sup>, Nasim Shokouhi, M.D.<sup>2</sup>, Elham Shirali, M.D.<sup>2</sup>, Fateme Davari-tanha, M.D.<sup>2</sup>, Omeed Memar, M.D. Ph.D.<sup>3</sup>, Alireza Kamalipour, M.D.<sup>4,5</sup>, Ayein Azarnoush<sup>6</sup>, Avin Mabadi<sup>7</sup>, Adele Ossareh, M.Sc.<sup>8</sup>, Milad Sanginabadi, M.D.<sup>9</sup>, Talat Mokhtari Azad, Ph.D.<sup>10</sup>, Leila Aghaghazvini, M.D.<sup>9</sup>, Sara Ghaderkhani, M.D.<sup>2</sup>, Tahereh Poordast, M.D.<sup>11</sup>, Alieh Pourdast, M.D.<sup>2,12</sup>, Pershang Nazemi, M.D.<sup>2</sup>. COVID-19 in Iran, a comprehensive investigation from exposure to treatment outcomes . doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20072421>

## PAYS ADHERENTS/NON ADHERENTS AU PROTOCOLE HYDROXYCHLOROQUINE

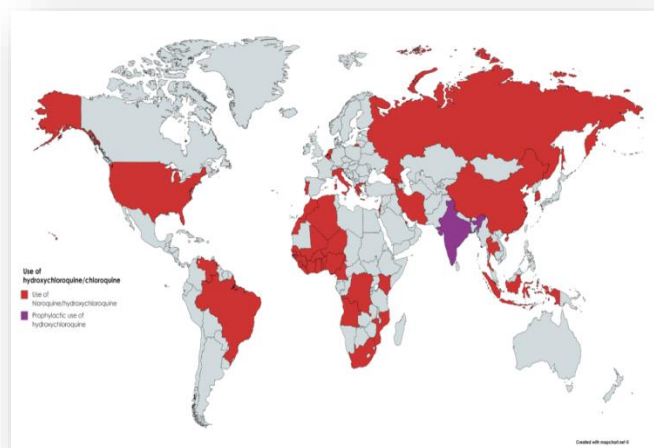
### HYDROXYCHLOROQUINE DANS LE MONDE

*Tifendjar. I. Tighezza N*

Dans le contexte de l'émergence du coronavirus SARS-CoV-2, des données préliminaires suggèrent un effet potentiel de l'hydroxychloroquine sur ce virus, sans que cela ne constitue une démonstration d'efficacité.

A ce jour, aucun médicament y compris l'hydroxychloroquine n'a apporté la preuve de son efficacité selon des standards d'évaluation dans le traitement ou la prévention de cette maladie. C'est pourquoi des essais cliniques sont en cours ou prévus (incluant l'hydroxychloroquine), au niveau international, et qui devront permettre de valider les options thérapeutiques en termes de rapport bénéfice/risque.[1]

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a confirmé mercredi le 27 mai 2020 avoir suspendu « temporairement » les essais cliniques avec l'hydroxychloroquine qu'elle mène avec ses partenaires dans plusieurs pays, par mesure de précaution, dans l'attente d'une réévaluation globale du bénéfice/risque de cette molécule dans les essais cliniques.[2]



**Figure3 :** Pays où l'hydroxychloroquine est recommandée [3]



**Tableau 6 :** Protocoles « Chloroquine / Hydroxychloroquine » utilisés.[3]

Pays	Médicament	Posologie
<b>Algérie</b>	Hydroxychloroquine/Chloroquine + Azithromycine	Hydroxychloroquine 200mg 3x/jour pendant 10 jours ou Chloroquine 500 mg 2x/jour pendant 110 jours + Azithromycine 500mg J1 puis 250 mg/jour pendant 5 jours.
<b>Maroc</b>	Hydroxychloroquine + Azithromycine	Hydroxychloroquine 200mg 3x/jour, Azithromycine 500mg J1 puis 250 mg/jour pendant 5 jours.
<b>Chine</b>	Chloroquine	500mg 2x/jour
<b>Pays-Bas</b>	Chloroquine/Hydroxychloroquine	J1 : 600mg (6 comprimés A-CQ 100mg), 12 heures plus tard 300 mg ; J2-J5 : 300 mg
<b>Iran</b>	Hydroxychloroquine	200mg 2x/jour
<b>Belgique</b>	Hydroxychloroquine	J1 : 400mg x2 ; J2-J5 200mg

<b>Italie</b>	Chloroquine/Hydroxychloroquine	Chloroquine 500mg pendant 20jours OU Hydroxychloroquine 200 mg 5 à 20 jours.
<b>USA (New York)</b>	Hydroxychloroquine+Azithromycine	Hydroxychloroquine 200mg 3x/jour, Azithromycine 250mg
<b>Corée</b>	Hydroxychloroquine	400mg/jour
<b>Inde</b>	Hydroxychloroquine	Prophylaxie, 400mg*2 au J1, puis 400mg par semaine
<b>Congo RDC</b>	Hydroxychloroquine + Azithromycine	Hydroxychloroquine 200mg 3x/jour, Azithromycine 500mg J1 puis 250 mg/jour pendant 5 jours
<b>Roumanie</b>	Hydroxychloroquine	400mg 2x/jour

Malgré la publication récente d'une nouvelle étude dans « The Lancet »concluant à une utilisation inefficace, voire néfaste, de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine, et malgré la décision de l'OMS, Certains pays continuent de promouvoir la molécule : Le Sénégal, le Tchad, l'Algérie et le Maroc font pour l'heure un choix différent.

- **Sénégal :**

Le Sénégal, inspiré par le professeur français Didier Raoult, a rapidement fait le choix de généraliser la prescription de l'hydroxychloroquine en milieu hospitalier.

Selon le professeur Moussa Seydi, infectiologue qui coordonne la prise en charge des contaminés, il y'a une réduction plus rapide de la charge virale chez le malade traité avec l'hydroxychloroquine et une bonne tolérance au médicament. Il souligne qu'elle n'est administrée qu'en milieu hospitalier avec l'accord du patient et accompagnée d'un électrocardiogramme.

- **Tchad :**

« Le Tchad maintient aussi le protocole consistant à donner aux patients Covid-19 de la chloroquine associée à l'antibiotique azithromycine » a déclaré le professeur Ali Moussa, chargé de la prise en charge de la pathologie

- **Algérie :**

L'Algérie ne renoncera pas non plus à l'utilisation controversée de l'hydroxychloroquine dans le traitement contre le coronavirus. « Nous avons traité des milliers de cas avec ce médicament avec beaucoup de succès à ce jour. Et nous n'avons pas noté de réactions indésirables », a déclaré à l'APS le docteur Mohamed Bekkat, membre du Comité scientifique de suivi de l'évolution de la pandémie de Covid-19 en Algérie. « Nous n'avons enregistré aucun décès lié à l'utilisation de l'hydroxychloroquine », a précisé le médecin, également président du Conseil de l'ordre des médecins algériens.

L'Algérie avait décidé le 23 mars de soigner les patients atteints du nouveau coronavirus avec un double traitement d'hydroxychloroquine et d'azithromycine, un antibiotique.

« Pour les cas confirmés, nous utilisons l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine. Ensuite il y a tout un protocole pour les cas graves », a confirmé lundi à l'APS un responsable du ministère de la Santé.

- **Maroc :**

Le Maroc a une position semblable. « *Les avis divergent. Mais l'essentiel est que la chloroquine intervient dans l'inactivation virale* », a confié au quotidien « L'Economiste » le ministre de la Santé Khalid Aït Taleb. Selon le responsable, « *le virus infecte l'hôte en s'introduisant dans la cellule en plusieurs étapes. Une des étapes est inhibée par la chloroquine* ». Sur les 7 556 cas de Covid-19 recensés au Maroc, 4 841 sont guéris en suivant le protocole à la chloroquine, et les autres sont en cours de traitement », précise-t-il.

- **Brésil :**

Très touché par la pandémie, le Brésil a lui aussi annoncé, via le ministère de la Santé, qu'il maintiendrait sa recommandation d'utiliser l'hydroxychloroquine pour traiter le virus. « *Nous restons très calmes et sereins, et il n'y aura aucune modification dans nos consignes* », a déclaré Mayra Pinheiro, secrétaire à la gestion du travail et à l'éducation sanitaire, lors d'une conférence de presse à Brasilia.

Sous la pression du président Jair Bolsonaro, le ministère de la Santé du Brésil a publié la semaine dernière un document qui étendait les recommandations d'utilisation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine y compris aux cas bénins de Covid-19 malgré le manque de preuves concluantes de son efficacité.[3]

**Tableau II.** Statistiques Covid-19, le mercredi 03 juin 2020.

Pays	Total cas cumulés	Total décès cumulés	Guérisons cumulées
<b>Algérie</b> <sup>[4]</sup>	9733	673	6218
<b>Maroc</b> <sup>[5]</sup>	7922	206	6866
<b>Sénégal</b> <sup>[6]</sup>	3 932	47	12 063
<b>Tchad</b> <sup>[7]</sup>	820	66	590
<b>Brésil</b> <sup>[8]</sup>	584 562	32 568	267 861
<b>Inde</b> <sup>[9]</sup>	216 919	6075	104 107

Le signe "+" indique les nouveaux cas recensés le 03/06/2020.

Le débat sur l'hydroxychloroquine est décidément loin d'être tranché, l'OMS a annoncé ce mercredi 3 juin, la reprise des essais cliniques sur l'hydroxychloroquine. Après analyse des données disponibles sur la mortalité, les membres du Comité de sécurité et de suivi ont estimé qu'il n'y a aucune raison de modifier le protocole en raison des zones d'ombre dans l'étude publiée dans la revue médicale qui a pris ses distances avec l'étude très critiquée suite à des inquiétudes liées à la méthodologie et à l'intégrité des données dont seuls les détenteurs de ladite base de données, avec des hôpitaux dont aussi ils sont les seuls à en connaître les noms. Et pour ajouter au comble, l'étude ne donne aucune indication sur les pays d'où sont issus les patients.

## Références :

[1] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, Hydroxychloroquine Infection par le coronavirus SARS-CoV-2 (maladie COVID-19), PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ,30 mars 2020.

[2] ONU Info. Covid-19 : l'OMS confirme la suspension des essais cliniques avec l'hydroxychloroquine. [En ligne] Consulté le 30 mai 2020. <https://news.un.org/fr/story/2020/05/1069592>

[3] Méditerranée infection. CORONAVIRUS : PAYS OÙ L'HYDROXYCHLOROQUINE EST RECOMMANDÉE. [En ligne] Consulté le 03 juin 2020. <https://www.mediterraneeinfection.com/coronavirus-pays-ou-lhydroxychloroquine-est-recommandee/>

[4] Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière. Evolution de la situation-COVID-19. [En ligne] Consulté le 03 juin 2020. <http://covid19.sante.gov.dz/carte/>

[5] Ministère de la santé. Le Portail Officiel du Coronavirus au Maroc.[En ligne] Consulté le 03 juin 2020. <http://www.covidmaroc.ma/Pages/AccueilAR.aspx>

[6] Ministère de la santé et de l'action sociale. Situation du COVID-19 au Sénégal. [En ligne] Consulté le 03 juin 2020.

<http://www.sante.gouv.sn/Pr%C3%A9sentation/coronavirus-riposte-%C3%A0-l%C3%A9pid%C3%A9mie-tableau-r%C3%A9capitulatif-des-dons-en-esp%C3%A8ces>

[7] Ministère de la Santé Publique du Tchad. [En ligne] Consulté le 03 juin. <https://sante-tchad.org/>

[8] Painel de casos de doençapelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. [En ligne] Consulté le 03 juin. <https://covid.saude.gov.br/>

[9] Ministry of health and family welfare. COVID-19 INDIA. [En ligne] Consulté le 03 juin. <https://www.mohfw.gov.in/>

## PROTOCOLES SANS HYDROXYCHLOROQUINE

### 1. PHASE VIRALE

*Betaouaf.H.Chadli.S.Ouddane.I.Sadeg.S*

Certain pays n'ont pas adhéré au protocole de l'hydroxychloroquine en raison de la toxicité que pourrait engendrer cette dernière, et la non visibilité des résultats escomptés,

certaines pays ont préféré d'utiliser d'autres protocoles autre que l'hydroxychloroquine qui seront résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 7** : protocoles sans hydroxychloroquine en phase virale

Le protocole	Etudes in vitro	Pays	Les patients	Type de l'essai	Le résultat
le lopinavir et le ritonavir (LPV / RTV; Kaletra )	Lopinavir (LPV): In vitro possède une activité contre SARS-CoV-2 dans les cellules Vero E6; il a également une activité in vitro contre le SRAS-CoV-1 et MERS-CoV; quelques études sur les animaux pour le traitement du MERS-CoV ont montré son efficacité, 1.2.3.4	Chine	adultes hospitalisés atteints de COVID-19 sévère : ✓ 99 patients ont été mis sous lopinavir – ritonavir ✓ 100 patients ont été mis sous soins standard <sup>7</sup>	<b>Essai randomisé ouvert</b> LPV / RTV (COVID-19): LPV 400 mg / RTV 100 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10-14 jours <sup>7</sup>	✓ le délai d'amélioration clinique n'a pas été plus court avec LPV / RTV par rapport aux soins standard (délai médian jusqu'à l'amélioration clinique était de 16 jours dans les deux groupes). ✓ Le 28ème jour le taux de mortalité par jour dans le Groupe LPV / RTV était de 19,2% vs 25% dans le groupe ayant bénéficié d'un soin standard. <sup>5.6.7</sup>
Umifenovir (Arbidol®)	Antiviral à large spectre	Chine	50 adultes hospitalisés	Étude cohorte rétrospective 10	À 7 jours après hospitalisation

	avec activité in vitro contre divers virus, y compris les coronavirus <sup>8</sup> Bien que les données sont limitées, Concernant l'activité in vitro contre SARSCoV-1 <sup>8</sup> et SARS-CoV-2. <sup>9</sup>		atteints de COVID-19	Tous les patients ont reçu un traitement conventionnel, y compris l'interféron $\alpha$ -2b.  Posologie recommandée pour le traitement de COVID-19 en Chine: adultes, 200 mg par voie orale 3 fois par jour pendant pas plus de 10 jours <sup>10</sup>	on, le SRAS-CoV-2 était indétectable chez 50% des patients traités par umifénovir vs 23,5% traité avec LPV-RTV; à 14 jours, la charge virale est indétectable dans tous les patients traités par l'umifénovir vs 44,1% des patients traités avec LPV / RTV. <sup>10</sup>
Remdesivir	In vitro possède une activité contre SARS-CoV-2 dans les cellules Vero E6. <sup>11-12</sup>  Chez les macaques rhésus infectés par le SRAS-CoV-2, un traitement avec un régime de 6 jours de remdesivir en IV a été initié 12 heures après l'inoculation du virus le traitement à remdesivir <sup>1</sup>	100 sites dans le monde <sup>14</sup>	1063 adultes hospitalisés diagnostiqués COVID-19 positifs <sup>14</sup> .	essai adaptatif, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de remdesivir (NIAID Adaptive COVID-19 Treatment Trial 1 [ACTT-1]; NCT04280705) <sup>14</sup>  Comparateur de Placebo: Placebo  200 mg de Remdesivir placebo administrés par voie intraveineuse le jour 1, suivi d'une dose d'entretien de 100 mg une fois par jour de Remdesivir placebo pendant l'hospitalisation pour une durée totale de 10 jours.  -Expérimental: Remdesivir 200 mg de Remdesivir	Le délai médian de récupération dans le remdesivir groupe (11 jours) vs le groupe placebo (15 jours) a suggéré que le traitement par remdesivir peut avoir fourni un avantage de survie (Estimations de Kaplan-Meier de la mortalité par le jour 14 était de 7,1% dans le groupe remdesivir vs 11,9% dans le groupe placebo) <sup>14</sup> .

	a pas montré une efficacité. <sup>13</sup>			administrés par voie intraveineuse le jour 1, suivi d'une dose d'entretien de 100 mg une fois par jour de Remdesivir pendant l'hospitalisation pour une durée totale de 10 jours <sup>14</sup> .	
Favipiravir (Avigan®, Favilavir)	<p>Antiviral à large spectre avec activité in vitro contre divers virus, y compris les coronavirus<sup>14-15</sup></p> <p>Etude in vitro contre le SRAS-CoV-2 sur des cellules Vero E6 infectées montre l'efficacité de cette molécule avec de fortes concentrations.<sup>16-17</sup></p>	Japon et chine	<p><b>Etude 01 :</b> 236 adultes hospitalisés atteints de COVID-19 en Chine.</p> <p><b>Etude 02 :</b> 35 patients recevant du favipiravir et 45 patients (groupe témoin) recevant du lopinavir/ritonavir.</p>	<p><b>Etude 01 (ChiCTR2000030254):</b> Étude ouverte, prospective, randomisée et multicentrique favipiravir de 1600 mg deux fois par jour le premier jour, puis de 600 mg deux fois par jour pendant 7-10 ou 14 jours a été utilisée dans plusieurs études COVID-19 ouvertes en Chine.<sup>18-19</sup></p> <p><b>Etude 02 (ChiCTR2000029600):</b> une petite étude ouverte et non randomisée (1600 mg par voie orale deux fois par jour le premier jour, puis 600 mg par voie orale deux fois par jour les jours 2 à 14) par rapport au groupe témoin recevant du lopinavir/ritonavir</p>	<p><b>Résultat 01 :</b> le taux de guérison au 7<sup>ème</sup> jour chez les patients atteints de COVID-19 était de 71 % dans le groupe favipiravir et de 56 % dans le groupe umifénovir (Arbido® ; 200 mg 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours).</p> <p><b>Resultat 02 :</b> le taux d'amélioration plus élevé de l'imagerie par tomodensitométrie thoracique le 14<sup>e</sup> jour (91 contre 62 %) par rapport au groupe témoin recevant du lopinavir/ritonavir; les deux groupes ont également reçu de l'interféron en aérosol α-1b.<sup>20</sup></p>

## Références :

- 1- Chen F, Chan KH, Jiang Y et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol.* 2004; 31:69-75. (PubMed 15288617) (DOI 10.1016/j.jcv.2004.03.003)
- 2- Chan JF, Yao Y, Yeung ML et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.* 2015; 212:1904-13. (IDIS ) (PubMed 26198719) (DOI 10.1093/infdis/jiv392) (URL )
- 3- Yao TT, Qian JD, Zhu WY et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020; (PubMed 32104907) (DOI 10.1002/jmv.25729)
- 4- Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; (PubMed 32152082) (DOI 10.1128/AAC.00399-20)
- 5- Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020; 35:e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79.
- 6- Huang M, Tang T, Pang P, et al. Treating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020 Apr 1. (PubMed 32236562) (DOI 10.1093/jmcb/mjaa014)
- 7- Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; (PubMed 32187464) (DOI 10.1056/NEJMoa2001282)
- 8- Blaising J, Polyak SJ, Pecheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res.* 2014; 107:88-94. PubMed: 24769245 DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006
- 9- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020; 14:58-60. PubMed: 32147628 DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
- 10- Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* 2020. [Epub ahead of print]. PubMed: 32283143 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.060
- 11- Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *CellRes.* 2020; 30:269-271. (PubMed 32020029) (DOI 10.1038/s41422-020-0282-0)
- 12- Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antivir Res.* 2020 Apr 3; 178 [Epub ahead of print]. (https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786). PMID: 32251767 DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104786.
- 13- Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Preprint. (not peerreviewed). (https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166).
- 14- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-10– preliminary report. *N Engl J Med.* 2020 May 22 [Epub ahead of print]. PMID: 32445440 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
- 15- McCreary EK, Pogue M, on behalf of the Society of Infectious Diseases Pharmacists. COVID-19 Treatment: a review of early and emerging options. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020; 7:ofaa105. PMID: 32284951 DOI: 10.1093/ofid/ofaa105
- 16- Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing).* 2020. PMID: 32346491 DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
- 17- Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin PharmacolTher.* 2020. PMID: 32246834 DOI: 10.1002/cpt.1844
- 18- Eloy P, Solas C, Touret F et al. Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2. *Clin PharmacolTher.* 2020. PMID: 32350860 DOI: 10.1002/cpt.1877.
- 19- Du YX, Chen XP. Response to "Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2". *Clin PharmacolTher.* 2020. PMID: 32353191 DOI: 10.1002/cpt.1878.
- 20- Chen C, Zhang Y, Huang J et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv.* Posted April 15, 2020. Preprint (not peerreviewed). DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432

## PROTOCOLES SANS HYDROXYCHLOROQUINE

### 2. Phase inflammatoire

*Khaldi.M.Amarni.M.Boulekhras.A*

Les patients atteints de COVID-19 développent une détresse respiratoire aiguë (SDRA), souvent associé à une tempête de cytokines [1]. Cela se caractérise par une augmentation des concentrations plasmatiques de diverses interleukines (IL6, IL8, IL10), chimiokines et protéines inflammatoires.

Diverses thérapies spécifiques à l'hôte visent à limiter les dégâts immenses causés par la dérégulation des cytokines pro-inflammatoires et réactions des chimiokines[2].

Les principales molécules utilisées dans la phase inflammatoire :

#### 1. Anti IL6 : Tocilizumab

-L'Agence italienne des médicaments (AIFA) : a annoncé, le 19 mars, le lancement de TOCIDVID-19, une étude indépendante de phase II visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du tocilizumab sur 330 patients dans le cadre du traitement de la pneumonie en contexte de COVID- 19[3].

Le tocilizumab, un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre l'interleukine 6 (IL-6) (l'IL-6 est l'un des médiateurs de l'inflammation qui suit la réponse immunitaire contre le virus dans les alvéoles pulmonaires).

Tocilizumab est utilisé à raison de 8 mg/kg par voie intraveineuse (IV) jusqu'à un maximum de 800 mg par dose, posologie autorisée par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux Food and Drug Administration (FDA), pour le traitement du « choc cytokinique ». Une deuxième dose peut être administrée après 12 heures si la fonction respiratoire n'est pas rétablie.

Une étude rétrospective non contrôlée a été publiée en Chine montre des résultats encourageants chez 20 patients atteints de COVID-19 (4). Le Tocilizumab a été introduit à raison de 4 à 8 mg / kg (la posologie recommandée étant de 400 mg jusqu'à un maximum de 800 mg). Les données montrent que le tocilizumab a amélioré immédiatement les symptômes cliniques chez les patients inclus dans l'étude. Ainsi, après administration du tocilizumab, La fièvre est revenue à la normale le premier jour, (75,0 %) patients avaient réduit leur consommation d'oxygène, et 1 patient n'avait pas besoin d'oxygénothérapie. Les scanners ont montré que l'opacité des lésions pulmonaires ont été réduites chez (90,5 %) patients, Le pourcentage de lymphocytes dans le sang périphérique avait diminué chez 85,0% des patients, Le taux anormalement élevé de protéine C-réactive a diminué de manière significative chez 84,2 % des patients. Aucune réaction indésirable évidente n'a été observée.

#### 2. Corticostéroïdes CS :

De nombreuses études cliniques ont rapporté l'efficacité des glucocorticoïdes dans le traitement de la pneumonie à coronavirus (comme le SRAS et le MERS) ou la pneumonie grippale, mais aucun consensus n'a été atteint.

Pendant l'épidémie de SRAS en 2003, le glucocorticoïde était le principal médicament du traitement immunomodulateur. L'utilisation en temps opportun de glucocorticoïdes pourrait améliorer la fièvre précoce, favoriser la résorption de la pneumonie et obtenir une meilleure oxygénation. Cependant, certaines études n'ont pas montré d'effets bénéfiques avec les glucocorticoïdes, ni même d'effets indésirables ou de clairance retardée du virus, entraînant une



détérioration de la maladie [[5], [6], [7], [8]].

À l'heure actuelle, l'administration systémique de glucocorticoïdes a été empiriquement utilisée pour les complications graves afin de supprimer les manifestations de CS chez les patients atteints de COVID-19, tels que SDRA, lésions cardiaques aiguës, complication rénale aiguë et patients avec des niveaux plus élevés de D-dimère [9,10,11]. Cependant, il n'y a aucune preuve d'essais cliniques randomisés pour soutenir le traitement des glucocorticoïdes pour COVID-19.

Chen et collaborateurs ont rapporté que 19 (19%) patients ont été traités avec des glucocorticoïdes pendant 3 à 15 jours (médiane 5) et de la méthylprednisolone (1 à 2 mg / kg par jour) sont recommandés pour les patients atteints de SDRA, pour une durée de traitement aussi courte que possible [14].

Cependant, certaines preuves indiquent que le bénéfice de l'utilisation de glucocorticoïdes est probablement compensé par un effet indésirable. Wang et al. ont rapporté que 44,9% des patients sous COVID-19 ont reçu un traitement par glucocorticoïdes, sans résultat efficace observé [15].

Russell et al. les preuves cliniques rapportées ne soutenaient pas le traitement aux corticostéroïdes pour les lésions pulmonaires au COVID-19 [16].

En raison du manque de preuves, la directive provisoire de l'OMS ne soutient pas l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la pneumonie virale et du SDRA pour les cas suspects de COVID-19 au 22 février 2020 [17].

Par conséquent, l'efficacité et les effets indésirables associés des glucocorticoïdes dans COVID-19 doivent encore être élucidés.

## 3. Inhibiteurs de JAK :

### 3.1 Baricitinib

Les récepteurs de la nouvelle pneumonie à SARS-cov 2 pourraient être l'ACE2, qui est une protéine de surface cellulaire largement présente dans les cellules du cœur, des reins, des vaisseaux sanguins, en particulier des cellules épithéliales alvéolaires.

SARS-cov 2 pourrait envahir et pénétrer dans les cellules par endocytose. L'un des régulateurs connus de l'endocytose est la protéine kinase 1 associée à AP2 (AAK1). Les inhibiteurs d'AAK1 peuvent interrompre le passage du virus dans les cellules et peuvent être utiles pour prévenir les infections virales.

Le baricitinib, un inhibiteur de JAK ainsi qu'un inhibiteur d'AAK1, a été suggéré comme un candidat possible pour le traitement de COVID-19, compte tenu de sa sécurité relative et de sa haute affinité. La posologie thérapeutique avec 2 mg ou 4 mg une fois par jour était suffisante pour atteindre la concentration plasmatique d'inhibition [18]. Cependant, les inhibiteurs de JAK peuvent inhiber une variété de cytokines inflammatoires, y compris INF-  $\alpha$ , qui joue un rôle important dans l'inhibition de l'activité du virus.

### 3.2 Jakotinib

À ce jour, il existe des essais cliniques enregistrés sur l'inhibiteur de JAK: «Étude de l'innocuité et de l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de Jakotinib dans le traitement des patients souffrant d'exacerbation sévère et aiguë d'une nouvelle pneumonie à coronavirus (COVID-19)» (ChiCTR2000030170);

### 3.3 Ruxolitinib

Nouveaux patients atteints de pneumonie à coronavirus sévère (COVID-19) traités par ruxolitinib en association avec des cellules souches mésenchymateuses: un essai clinique prospectif, randomisé, à simple insu (ChiCTR2000029580).[19]

### 4. Anti-IL1 : Anakinra

Après la polémique sans fin sur l'hydroxychloroquine, un médicament, l'anakinra, donne aujourd'hui des résultats encourageants dans la prise en charge des formes sévères de coronavirus, en réduisant le risque de décès et le besoin d'être mis sous respirateur en réanimation, selon une étude française menée au sein du Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph (GHPSJ) dans la revue spécialisée The Lancet Rheumatology, où paraît l'étude. Il souligne le « profil de sécurité favorable » de ce médicament

L'anakinra est un médicament immunomodulateur, c'est-à-dire qu'il a la capacité d'influer sur les réactions du système immunitaire. Il cible et bloque des cytokines impliquées dans cette tempête inflammatoire : IL1. Il est initialement utilisé pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde avec un excellent profil de tolérance.

Dans le cadre de cet essai incluant un groupe sous anakinra et un groupe de référence, l'équipe médicale du GHPSJ a administré pendant dix jours, par injection sous-cutanée, de l'anakinra (KINERET®) à 52 patients atteints d'une forme grave de Covid-19. Les patients du groupe Anakinra ont reçu une dose de 100 mg deux fois par jour pendant 72 h, puis 100 mg par jour pendant 7 jours. Une approche thérapeutique qui a permis une réduction statistiquement significative du risque de décès et de passage en réanimation pour assistance respiratoire par ventilation mécanique. Ainsi, un quart des patients traités avec l'anakinra ont été transférés en réanimation ou sont décédés. Dans le groupe contrôle n'ayant pas reçu cette biothérapie, ce sont près de 73 % des patients qui ont connu une telle issue. Ce groupe de comparaison était formé de 44 patients qui avaient également été pris en charge par le GHPSJ. Dans le groupe sous anakinra, une diminution rapide des besoins en oxygène a été également observée au bout de sept jours de traitement. « En l'absence d'accès à des essais thérapeutiques incluant des médicaments immunomodulateurs pour nos patients, la décision prise de proposer l'anakinra, selon des critères de gravité décidés de manière consensuelle et a priori, a rapidement changé le visage de la maladie en salle », explique le Pr Jean-Jacques Mourad, cosignataire de l'étude, pour qui « le bénéfice était "palpable" au quotidien ». [20]

### Références :

- (1) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*.2020
- (2) Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et col. Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the Middle East respiratory syndromecoronavirus infections. *Int J Infect Dis*.2015
- (3) Daniela Ovadia, Agenzia Zoe. COVID-19 – L'Italie lance un essai indépendant sur le tocilizumab. 24/03/2020.
- (4) XuX,HanM,LiT.EffectivetreatmentofsevereCOVID-19patientswithTocilizumab.China.2020
- [5] T.W. Auyeung, J.S. Lee, W.K. Lai, C.H. Choi, H.K. Lee, J.S. Lee, et al.The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study *J.Inf. Secur.*, 51 (2005), pp. 98-102
- [6] .C. Ho, G.C. Ooi, T.Y. Mok, J.W. Chan, I. Hung, B.Lam,et
- [7] L.Y. Yam, A.C. Lau, F.Y. Lai, E. Shung, J. Chan, V. WongCorticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in

HongKong J. Inf. Secur., 54 (2007), pp. 28-39

[8] R.C. Chen, X.P. Tang, S.Y. Tan, B.L. Liang, Z.Y. Wan, J.Q. Fang, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience

[9] P. Sun, X. Lu, C. Xu, W. Sun, B. Pan. Understanding of COVID-19 based on current evidence J. Med. Virol. (2020), 10.1002/jmv.25722

[10] K.W. Chan, V.T. Wong, S.C.W. Tang. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-Western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease Am. J. Chin. Med. (2020), pp.1-26

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

[12] P. Conti, G. Ronconi, A. Caraffa, C.E. Gallenga, R. Ross, I. Frydas, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies J. Biol. Regul. Homeost. Agents, 34 (2020), 10.23812/CONTI-E

[13] F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study Lancet (2020), 10.1016/s0140-6736(20)30566-3

[14] N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study Lancet, 395 (2020), pp. 507-513

[15] D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China JAMA (2020), 10.1001/jama.2020.1585

[16] C.D. Russell, J.E. Millar, J.K. Baillie. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury Lancet, 395 (2020), pp.473-475

[17] World Health Organization. Clinical

Management of Severe Acute Respiratory Infection when Novel Coronavirus (nCoV) Infection is Suspected [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed 28 January 2020).

[18] P. Richardson, I. Griffin, C. Tucker, D. Smith, O. Oechsle, A. Phelan, J. Stebbing. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease, Lancet, 395 (2020), pp.e30-e31

[19] Zhanga, W. Zhaoa, Y. Zhang, F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clinical Immunology. Volume 214, May 2020. Article 108393.

[20] Boumediene A. coronavirus : l'anakinra, un médicament promoteur pour traiter les cas les plus graves des COVID-19. Publié le 02/06/2020



### Comité de rédaction

- Dr. Amarni.M
- Dr. Belahcene.S
- Dr. Betaouaf.H
- Dr. Boulakhras.A
- Dr. Boussebat.A
- Dr. Chadli.S
- Dr. Charif.Fz
- Dr. Derbale.Fz
- Dr. Haouatti.F
- Dr. Khaldi.M
- Dr. Ouddane.I
- Dr. Ould Amar.N
- Dr. Sadeg.S
- Dr. Tachma.A
- Dr. Tifjenjar.I
- Dr. Tighazza.N

### Comité scientifique et de lecture

- Pr. Toumi.H
- Dr. Boudia.F
- Dr. Belbouche.N
- Dr. Fetati.H
- Dr. BenaichoucheK
- Dr. Senhadji.I
- Dr. Chadou.H

