

Présidente : Dr Thérèse STAUB

Service National des Maladies Infectieuses

Vice-présidente : Dr Isabel de la FUENTE GARCIA

Expert permanent en infectiologie pédiatrique

Secrétaire : Dr Françoise BERTHET

Direction de la Santé,

Directeur adjoint

Membres :

Dr Armand BIVER

Société Luxembourgeoise de
Pédiatrie

Dr Jean FABER

Société Luxembourgeoise de
Pneumologie

Dr Carine FEDERSPIEL

Société Médicale
Luxembourgeoise de
Géronto-Gériatrie

Thibault FERRANDON

Fédération Luxembourgeoise
des Laboratoires d'Analyses
Médicales

Dr André FOLSCHETTE

Association des Médecins-
Dentistes

Dr Silvana MASI

Direction de la Santé,
Division de la Médecine
scolaire et de la santé des
enfants et adolescents

Dr Monique PERRIN

Laboratoire National de
Santé

Dr Jean-Claude SCHMIT

Direction de la Santé,
Directeur

Dr Jean-Paul SCHWARTZ

Cercle des Médecins
Généralistes

Dr Nguyen TRUNG NGUYEN

Laboratoire National de
Santé

Dr Pierre WEICHERDING

Direction de la Santé,
Division de l'Inspection
sanitaire

Marcin WISNIEWSKI

Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et
des médicaments

Expert permanent :

Dr Vic ARENDT

Service national des maladies
infectieuses

RECOMMANDATIONS du CONSEIL SUPÉRIEUR des MALADIES INFECTIEUSES

**Protocole pour la prise en charge de
Patients ayant une infection COVID-19 confirmée ou suspectée**

Vu l'urgence de disposer de lignes de conduite nationales relatives à la prise en charge du COVID-19 dans le contexte épidémique actuel, le Conseil supérieur des maladies infectieuses émet un avis d'experts concernant la stratégie thérapeutique du COVID-19, à l'usage des cliniciens.

NOTE

*Le présent avis d'experts inclut l'usage de médicaments hors autorisation de mise sur le marché et de traitements expérimentaux, qui ne saurait exonérer le prestataire de soins de suivre les procédures réglementaires en vigueur.
Le CSMI recommande, dans la mesure du possible, l'inclusion des patients dans des essais cliniques.*

La Direction de la santé, et en particulier la Division de la pharmacie et des médicaments, évalue toutes les demandes soumises dans le cadre du COVID-19 pour un usage off-label ou bien sans AMM d'une manière accélérée pour permettre la mise en place d'un traitement dans les meilleures conditions et les meilleurs délais.

Protocole pour la prise en charge des patients ayant une infection COVID confirmée ou suspectée

Préparé après consultation des recommandations des hôpitaux de Lombardie, de celles du Ministère de la Santé espagnol, du guide chinois pour la prise en charge des patients avec pneumopathie à SARS-Cov2, des recommandations belges ainsi que de celles de différents grands centres suisses et français (HUG de Genève, CHUV de Lausanne, Université de Bordeaux).

Index:

1. généralités	page 2
2. cycle cellulaire et action des antiviraux	page 4
3. histoire naturelle de la maladie	page 7
4. flowchart flux aux urgences et orientation du patient	page 9
5. critères de gravité, facteurs de risque	page 10
6. tableau des options de thérapie anti-virale et anti-inflammatoire/immunomodulatrice	page 12
7. choix des régimes antiviraux	page 16
8. spécificités de la prise en charge pédiatrique	page 17
9. résumé des caractéristiques principales des médicaments	page 20
10. consentement éclairé (modèle CHdNord)	page 23

Annexe 1 : Recommandations générales et options à envisager pour les praticiens envisageant un traitement par hydroxychloroquine pour leurs patients infectés par le COVID-19 (Dr Laurent Grobent, cardiologue)

Annexe 2: Analyse des données existantes sur les molécules actives contre les coronavirus ou contre l'ARDS (Pr. Calmy, HUG, Genève)

Groupe de travail ayant collaboré à cette guideline:

CHduNord:	Simone Casel, Jean Wagner, Christine Fraix, Youssef Sofiane
CHEM:	Sonja Hoffmann, Serge Meier, Marie Minaidis
CHL:	Thérèse Staub, Marc Simon, Christian Ferretti, Elise Jourdan, Laurent Groben, Vic Arendt
HRS:	Alain Bodart, Catherine Burgy, Marc Schlessner, Anne Otto, Gérard Schockmel
MiSa:	Anna Chioti, Jean-Jacques Repplinger

1. Généralités

Ces recommandations s'adressent aux cliniciens confrontés à la prise en charge de patients atteints de COVID-19. Elles établissent, sur base des connaissances actuelles, les critères de choix thérapeutiques pour la prise en charge des patients aux divers stades de la maladie et les médicaments utilisés dans le traitement des patients atteints de COVID-19, soit à visée antivirale, soit contre la réponse inflammatoire excessive contre le virus, menant au syndrome de détresse respiratoire.

Ce guide ne couvre pas les **mesures de prévention** de la transmission du virus au sein des structures de santé ni dans la population. Ces mesures ont été mises en place avec les différentes équipes de prévention de l'infection et les directions des différentes institutions hospitalières et, sous la guidance de la Direction de la santé, les chargés de direction des structures d'hébergement pour personnes âgées, ainsi que les réseaux d'aide et de soins.

Ce guide ne couvre pas non plus les **modalités de support respiratoire**, que ce soit par oxygène, oxygène à haut débit nasal, ventilation non invasive ou invasive. Les mesures et modalités ont été mises en place par les sites en concertation avec la Direction de la santé.

L'**hydratation** et le remplissage vasculaire en cas de sepsis et de choc sont à la discrétion des équipes en charge des patients, avec comme principe de base un remplissage suffisant, tout en évitant une surcharge volumique sur un poumon fragile. D'une manière générale la solution de Ringer sera préférée au NaCl isotonique.

Anticoagulation: veillez à une bonne (voire intensifiée) anticoagulation prophylactique.

Les **aérosols bronchodilatateurs** sont déconseillés, sauf indication formelle. Si on préférera des aérosols doseurs (puffs ou poudres) avec chambre d'expansion. Si des aérosols sont néanmoins prescrits, la personne administrant ces produits portera un masque FFP-2.

L'oxygénothérapie à haut débit devrait de préférence **ne pas être humidifiée** pour réduire les aérosols.

La **ventilation non invasive** se fera de préférence avec un double circuit et filtre expiratoire et un full face masque.

Imagerie pulmonaire:

L'imagerie fera partie de tout bilan de patient suspect ou confirmé COVID.

le scanner sera l'examen préféré dans la mesure de sa disponibilité, du moins pour un bilan initial de l'étendue des lésions ou pour renforcer l'indice de suspicion de COVID, en attendant la confirmation par PCR sur frottis nasopharyngé ou prélèvement profond.

Les lésions sont suggestives de COVID sont: aspect en verre dépoli, souvent bilatérales, infiltrats "patchy", zones de condensation (facteur de gravité). Une atteinte de > 30% du parenchyme ou une progression rapide sur deux examens successifs constituent aussi des critères de gravité.

Un frottis naso-pharyngé sera réalisé systématiquement chez tout patient suspect de COVID. Par contre, devant une forte suspicion clinique, radiologique et/ou biologique, le traitement empirique nécessaire sera mis en route sans attendre les résultats.

A noter que la sensibilité du **prélèvement naso-pharyngé** est loin d'être 100% (+/- 70% en fait), et en cas de forte suspicion avec frottis négatif, il convient de répéter le frottis. Quand c'est possible des prélèvements profonds (expectoration ou aspiration trachéale) seront réalisés. Le rendement des frottis dépend beaucoup de la qualité du prélèvement; la profondeur de prélèvement correcte correspond à la distance entre la narine et le tragus de l'oreille (≥ 6 cm).

Lors du passage aux urgences, un **ECG** sera réalisé dans la mesure du possible, même si le patient n'est pas hospitalisé. Connaître le QT permettra par la suite la mise en route d'un éventuel traitement par Chloroquine en ambulatoire, en cas de confirmation du diagnostic pour des patients avec facteurs de risque ou pneumopathie légère ne nécessitant pas une hospitalisation. Si la charge de travail ne le permet pas, il faudra en tout cas vérifier les antécédents cardiaques (arythmie, troubles de conduction) et la co-médication.

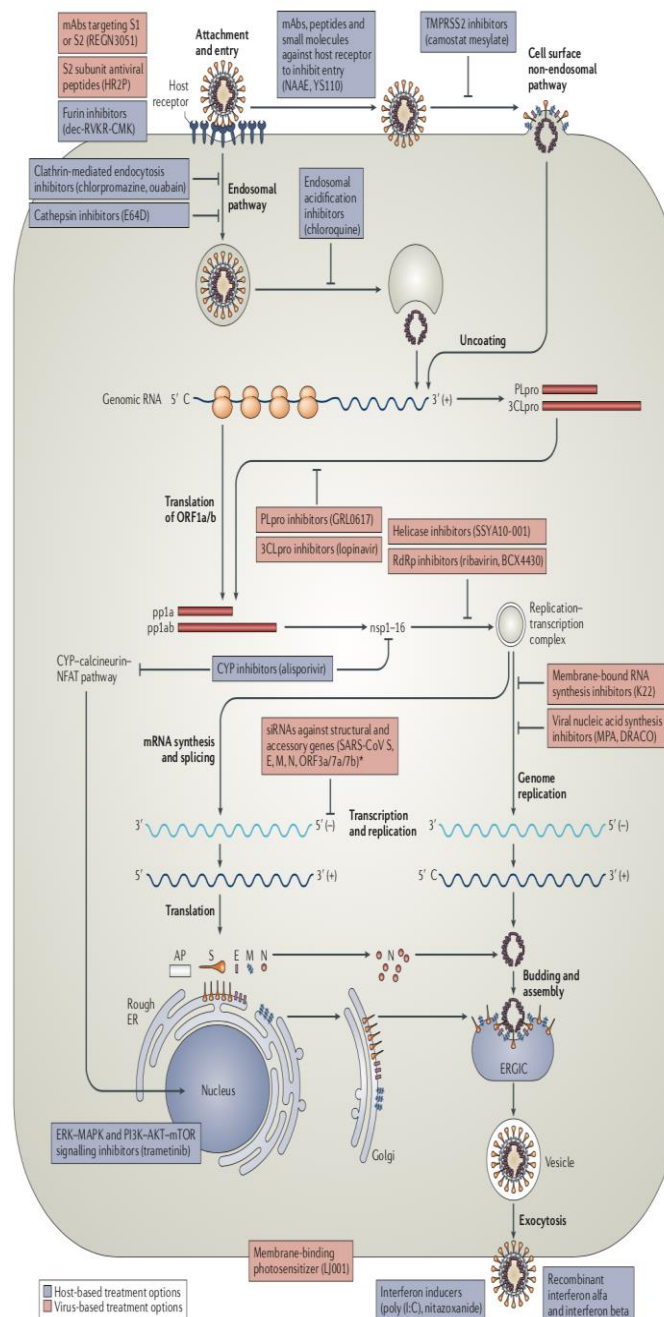
La *Chloroquine* est formellement contrindiquée avec la Cordarone, le Flecainide, mais aussi le Tegretol. Prudence avec d'autres médicaments allongeant le QT: macrolides, quinolones, certains antifongiques, antidépresseurs, neuroleptiques, propofol (liste non exhaustive, à vérifier sur www.covid19-druginteractions.org)

Le **bilan biologique initial** comprendra NFS, urée, créatinine, ionogramme, transaminases, CPK, troponine, marqueurs inflammatoires (CRP, procalcitonine, d-dimères, ferritine, IL-6 si disponible), lactates si forme sévère (si hospitalisation) + antigènes urinaires Legionella/pneumocoque (+ grippe selon la saison), hémoculture.

L'**anamnèse** insistera sur les facteurs de gravité, les facteurs de risque associés et la date de début des symptômes.

L'évaluation de l'atteinte respiratoire comprendra l'évaluation de la dyspnée subjective, de la *fréquence respiratoire*, la mesure de la *saturation HbO2* et si nécessaire la réalisation de gaz sanguin avec calcul du rapport P/F (pO_2/FiO_2). A l'air ambiant, une $pO_2 < 63$ ou < 53 correspondent à un rapport P/F < 300 et < 250 respectivement. Elle comprendra également une *imagerie par CT* (ou RX si accès CT limité).

2. Cycle cellulaire et action des antiviraux



Modes d'action des antiviraux (aproximatif et sans garantie)

- Inhibiteurs de différentes protéases virales:
 - Lopinavir/ritonavir (Kaletra)
 - Remdesivir
 - famipiravir
- Acidification de l'endosome:
 - Hydroxy-Chloroquine (Plaquenil)
- Inhibition de NS5 protéine:
 - Sofosbuvir (Sovaldi, anti-HCV)
- Interférence avec la synthèse d'ARN viral?:
 - Ribavirine (Copegus)
- Downregulation des récepteurs ACE-2
 - Spironolactone
- fusion cellulaire: Camostat
- assemblage viral? A COMPLETER
 - Interferons?
 - nitazoxanid

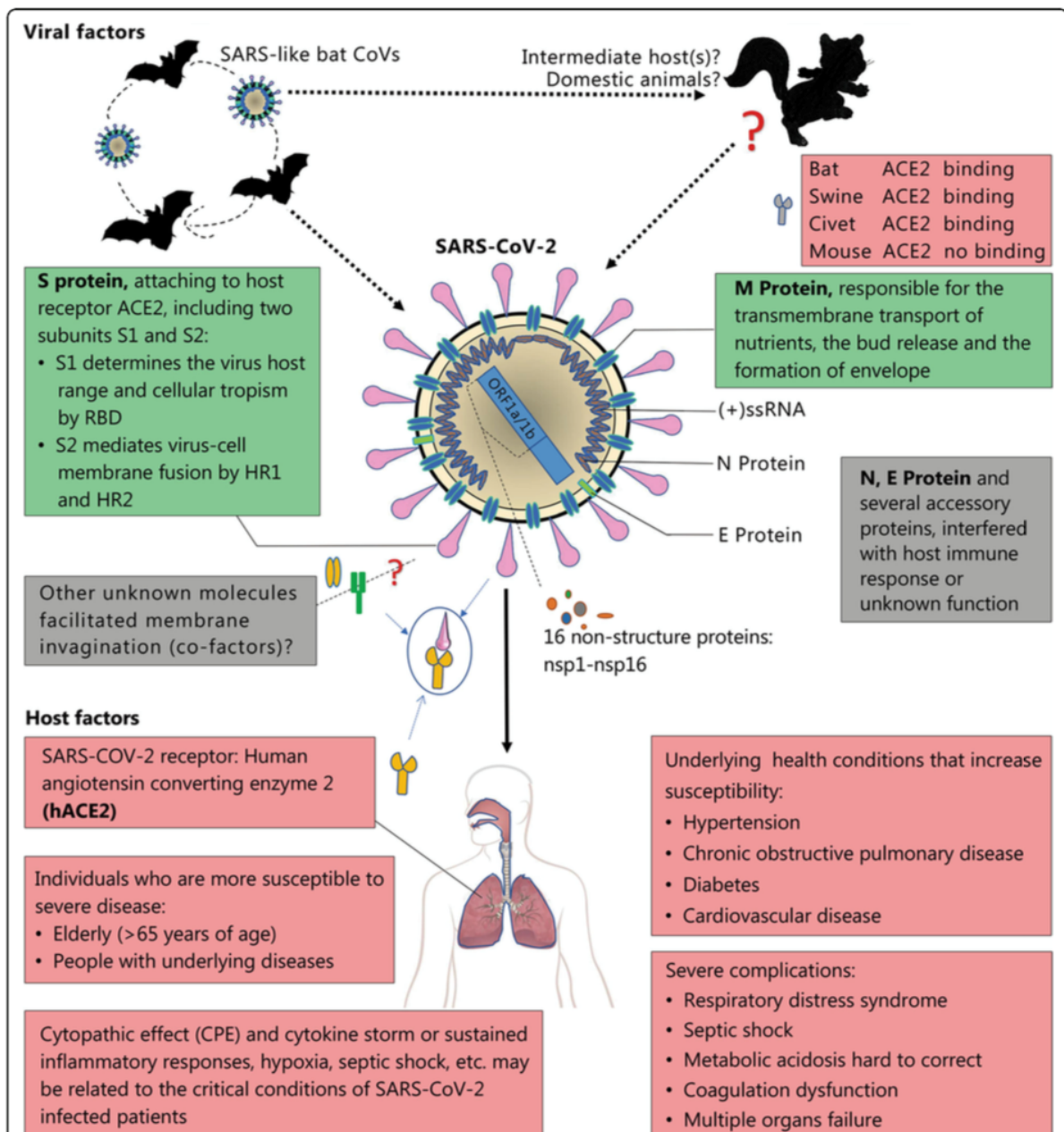
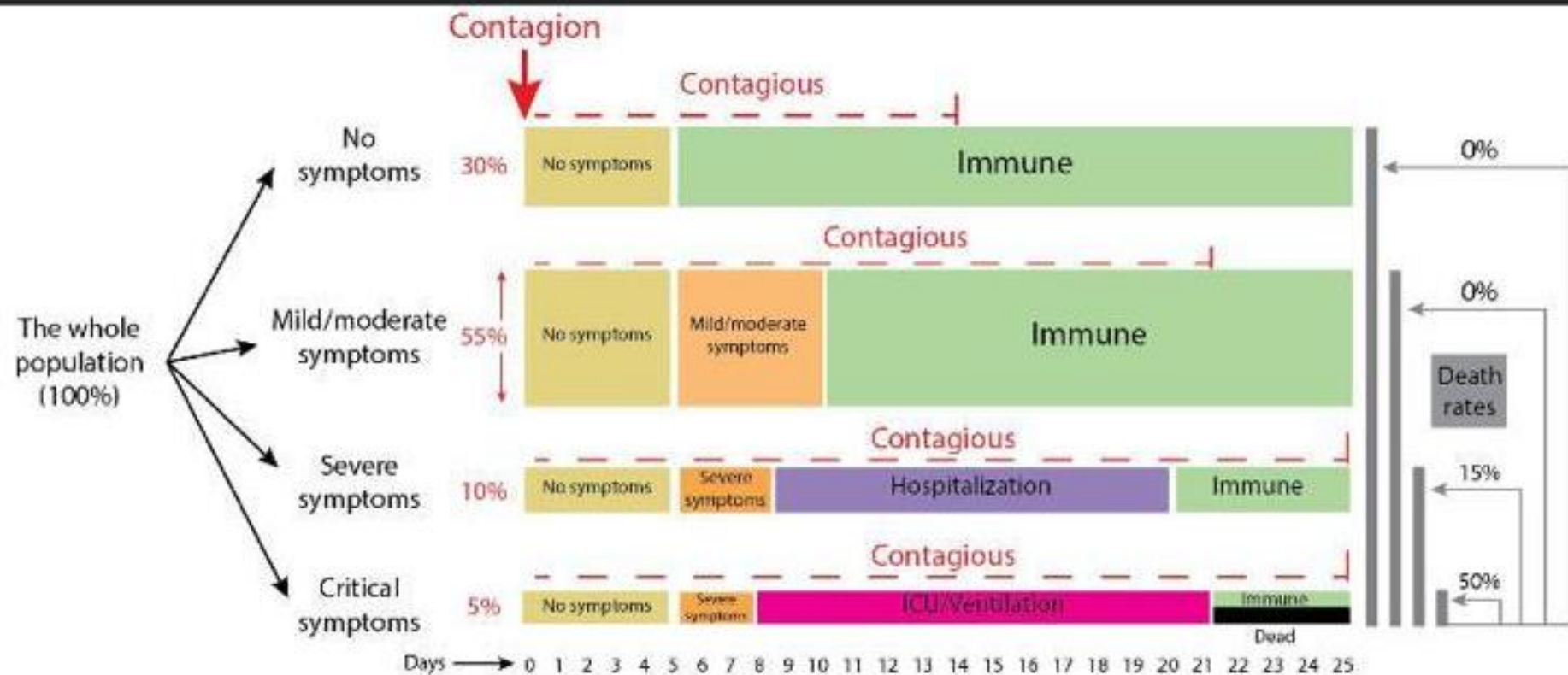


Fig. 1 Viral and host factors that influence the pathogenesis of SARS-CoV-2. Bats are the reservoir of a wide variety of coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) -like viruses. SARS-CoV-2 may originate from bats or unknown intermediate hosts and cross the species barrier into humans. Virus-host interactions affect viral entry and replication. Upper panel: Viral factor. SARS-CoV-2 is an enveloped positive single-stranded RNA (ssRNA) coronavirus. Two-thirds of viral RNA, mainly located in the first open reading frame (ORF 1a/b), encodes 16 non-structure proteins (NSPs). The rest part of the virus genome encodes four essential structural proteins, including spike (S) glycoprotein, small envelope (E) protein, matrix (M) protein, and nucleocapsid (N) protein, and also several accessory proteins. S glycoprotein of SARS-CoV-2 binds to host cell receptors, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), that is a critical step for virus entry. The possible molecules facilitated membrane invagination for SARS-CoV-2 endocytosis are still unclear. Other virus proteins may contribute to pathogenesis. Host factors (Lower panel) can also influence susceptibility to infection and disease progression. The elderly and people with underlying disease are susceptible to SARS-CoV-2 and tend to develop into critical conditions. RBD, receptor-binding domain; HR1, heptad repeats 1; HR2, heptad repeats 2

3. Histoire naturelle de la maladie

Histoire naturelle: le SARS-CoV2 se transmet très efficacement par voie aérienne. La durée médiane d'**incubation** est de 5 jours mais peut être plus courte (2-3 jours). Au moins la moitié des porteurs sont asymptomatique ou présentent des symptômes brefs (1 à quelques jours). Par contre la **durée de portage** médiane est de **14 jours**, et semble plus longue chez les patients plus atteints (médiane de **20 jours** chez des patients hospitalisés). Le virus reste présent durant la phase de décharge de cytokines et les patients présentant une évolution fatale restent le plus souvent porteurs du virus au moment du décès. Ceci plaide en faveur de la poursuite d'un traitement antiviral chez des patients en ARDS, même si l'efficacité des traitements antiviraux actuellement disponibles semble assez limitée.

Une aggravation des symptômes respiratoires avec pneumonie, voire ARDS se développe vers la fin de la première semaine chez une partie des patients qui présenteront une évolution défavorable.



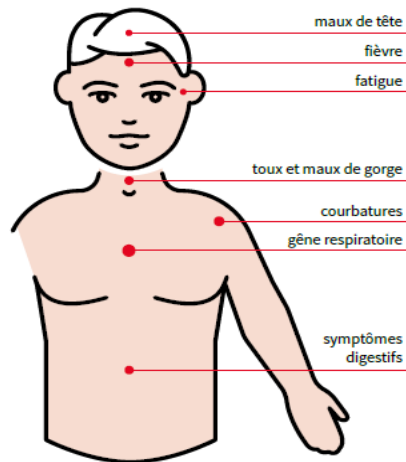
References:

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. *Ann Intern Med*. 2020 Mar 10.
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al. Imperial College COVID-19 Response Team. 16 March 2020.
3. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Yang Liu et al. *The Lancet*, March 19, 2020.

4. Flowchart flux aux urgences et orientation du patient

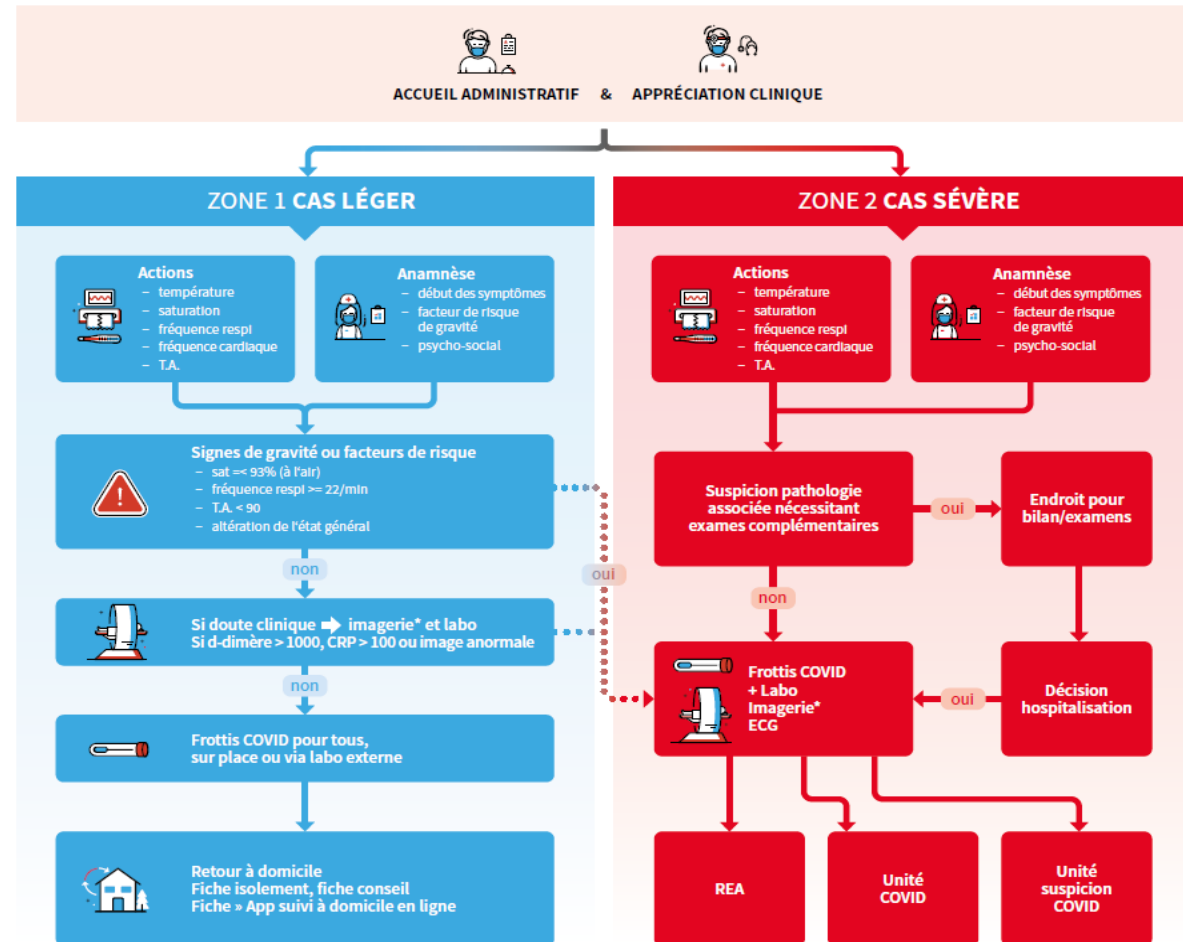
FLUX PATIENT COVID-19 TENTE / SECTEUR URGENCES COVID CRITÈRES D'ENTRÉE SIGNES CLINIQUES

Quels sont les signes ?



202002_Mieux Décider_mad_A3

*(Imagerie = CT-scan de préférence)



Feuille de triage pour un patient présentant des signes **compatibles** avec COVID-19 **ou confirmé** positif se présentant au tri des urgences

1. Retour à domicile :

- en l'absence de critères de gravité (réf. critères de gravité)
- en l'absence de facteurs de risque (réf. facteurs de risque)
- **demandeur un test par frottis devant toute suspicion** (labo hôpital ou externe)

Retour avec consignes de surveillance et explications signes de gravité (feuille du gouvernement auto-isolément)

info sur l'App pour suivi à domicile de patients Covid (du ministère ou de l'hôpital)

NB : réalisation Imagerie pour tout cas suspect ou confirmé et labo si doute clinique

2. Hospitalisation en Unité de soins :

- fréquence respiratoire 18-30
- SaO₂ < 93% à l'air ambiant ; **donc hospitalisation si besoin en O₂**
- +/- autres critères de gravité

Hospitalisation avec surveillance des paramètres toutes les 4 heures

3. Avis Soins intensifs :

- besoins en O₂ >5 l/minute (pour garder une satHbO₂ > 93%)
- polypnée > 30 (FR à partir de 24 est un facteur de risque)
- patients avec TAS < 90 mmHg

5. Critères de gravité et facteurs de risque

Critères de gravité pour décision d'hospitalisation: (au moins 1 des suivants)

- Polypnée (FR >21/minute)
- SaO₂ < 94% à l'air ambiant
- Tension artérielle systolique < 90mmHg
- Déshydratation ou AEG brutale , sepsis
- biologie: d-dimères >1; CRP >50, lactate >2,5 mmol/L, lymphos <1000
- radiologique: atteinte de >30 % ou bilatérale ou **consolidation**

Facteurs de risque :

- >65 ans
- Maladie respiratoire chronique
- Maladies cardio-vasculaires (y compris HTA mal contrôlée)
- Diabète
- Déficience immunitaire (greffe d'organe, HIV, tt. immunosuppresseur)
- cancer évolutif
- autres: obésité morbide; cirrhose, insuff. rénale avancée, grossesse

Stratégie thérapeutique

Généralités

Les patients confirmés porteurs du virus, seront en isolement pendant 14 jours, soit à domicile si absence de facteurs d'hospitalisation, soit à l'hôpital.

Inhibiteurs de ACE/Sartans: augmentent l'expression des récepteurs de ACE-2; actuellement les sociétés de cardiologie européennes et américaines ne recommandent pas de changer ces traitements; certains le font par principe de précaution.

Spirolactone: diminueraient l'expression de ces récepteurs et pourrait ainsi avoir un effet protecteur

Antibiotiques: pas systématique; mais si patient hospitalisé on ajoutera souvent un antibiotique dans le doute sur une éventuelle surinfection. Beaucoup d'équipes suggèrent de couvrir les germes atypiques, de préférence par Doxycycline ou Azithromycine chez des patients sous Plaquenil à cause de l'effet sur le prolongement de l'espace QT.

Traitement de la phase hyperinflammatoire / ARDS / cytokine storm:

Décision de mettre sous Tocilizumab:

Beaucoup d'équipe sont maintenant plus agressives sur cet axe. Le CHUV de Lausanne suggère **l'association d'un ARDS avec des marqueurs inflammatoires augmentés (≥ 2 de: D-dimères $>1000\mu\text{g/mL}$, CRP $>150\text{mg/mL}$, PCT $>1\mu\text{g/mL}$) comme critères pour débiter un traitement par Tocilizumab.**

L'équipe de Madrid les démarrent si **besoin d'une FiO₂ $>60\%$ pour maintenir une SaO₂ à 90%**

Décision de mettre sous corticoïdes:

selon Villar [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(19\)30417-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(19)30417-5.pdf)

la **mortalité** des ARDS en général est **nettement réduite** si on introduit la Dexaméthasone, 20 mg/j pendant 5 jours, puis 10 mg/j. IL faudrait le faire au plus tard quand P/F <200 selon cet article.

l'article de Wu (JAMA, non randomisé et rétrospectif) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524#> montre également un **sevrage du ventilateur plus rapide et une meilleure survie** chez les patients présentant un ARDS sur COVID s'ils ont bénéficié de corticoïdes.

Traitement à visée antivirale:

La phase de réplication virale continue durant l'ARDS, donc il faut associer des antiviraux quelle que soit la durée d'évolution, sauf si les aspirations ne montrent plus de virus.

Le fait que le Kaletra n'ait pas montré de bénéfice de survie chez des patients avec une pathologie sévère n'est pas étonnant. Ce n'est pas un anti-coronavirus très puissant, qui a été utilisé en mono-thérapie et au stade d'ARDS. N'oubliez pas qu'avec HIV on a essayé des mono et bi-thérapies pendant +/- 8 ans, avant d'avoir des trithérapies suffisamment puissantes à notre disposition pour bloquer complètement la réplication virale. Dans le cas présent et chez des patients sévères, il faut associer un traitement antiviral le plus puissant possible et un traitement de l'ARDS. Malheureusement, au stade actuel, nous ne savons pas encore quelle combinaison anti-virale sera efficace et aucune n'a d'autorisation dans cette indication.

La recommandation est donc, pour tous ces traitements, de demander un **consentement éclairé oral avec témoin ou écrit au patient**, lui expliquant qu'il s'agit d'une utilisation hors AMM et dont l'efficacité est inconnue.

Par ailleurs il faut bien noter les **effets secondaires** éventuels à rapporter au niveau **pharmacovigilance**.

La Ribavirine peut donner des anémies hémolytiques, mais qui sont réversibles à l'arrêt. Dans une étude de cas sévères avec SARS-Cov1 ayant reçu des doses élevées de Ribavirine, la chute d'Hb était de 4g/dl comparé à 2g/dl chez ceux qui n'avaient pas reçu ce traitement. Dans l'hépatite C elle a montré de bons résultats mais uniquement en association avec l'Interféron. Il en est de même dans les études sur macaques et humains dans le SARS et le MERS. Sur base de ces études, nous suggérons également de l'utiliser uniquement en combinaison avec l'interféron et/ou le Kaletra.

Il est improbable qu'un des médicaments actuellement disponibles (à part le Remdesivir, ce qui reste à démontrer), utilisé en monothérapie, puisse amener une réduction cliniquement significative, d'autant plus s'il est utilisé tard par rapport au début des symptômes. Pour cette raison nous ne proposons que des bi- respectivement trithérapies pour les patients hospitalisés avec pneumonies.

Fiche de suivi hospitalière **COVID**

ID patient vignette

date début des symptômes:/...../.....

	alertes	J1 / /	J2 / /	J3 / /	J4 / /	J5 / /	J6 / /	J7 / /	
temp.									
TA	<90								
Sat	<93								
FR	>24								
besoin O2	>3 l/min								
P/F *	<300								
dyspnée (0-4)									
toux (0-4)									
RX/CT*consolid	présence								
RX/CT* % atteinte	>30%								
RX/CT*aggrav	rapidité								
lymphopénie	<800								
d-dimère	>1000								
CRP	>100								
IL-6	>35								
LDH	>300								
urée									
tropo									

Tableau de prise en charge

Covid léger sans pneumonie	*pneumonies légères sans critères de gravité ou *Covid légers sans pneumonies mais avec facteurs de risque	pneumonies avec critères d'hospitalisation	pneumonies sévères
faire un prélèvement diagnostique à tous les patients (frottis ou prélèvement profond) devant tout tableau compatible avec une pneumonie, réaliser une imagerie, de préférence par CTscan La <i>Chloroquine</i> est formellement contraindiquée avec la Cordarone, le Flecainide, mais aussi le Tegretol. Prudence avec d'autres médicaments allongeant le QT: macrolides, quinolones, certains antifongiques, antidépresseurs, neuroleptiques, propofol (liste non exhaustive, à vérifier sur www.covid19-druginteractions.org)			
retour à domicile	retour à domicile	hospitalisation U-COVID	hospitalisation USI ou salle, si CI à la réa (âge, co-morbidités)
traitement symptomatique	traitement symptomatique	tt symptomatique +/- antibiotiques	support ventilatoire, antibiotiques
suivi tél et/ou par App	suivi tél et/ou par App +/- Plaquenil* si pneumonie ou facteurs de risque * uniquement après confirmation du diagnostic par un frottis et après exclusion d'éventuelles contre-indications à son usage (QT long, tr. de conduction, Cordarone, Flecainide.)	protocole de recherche ou * (Plaquenil + Kaletra) *(Plaquinil+bêtaIFN+Ribavirine) * (Kaletra + bêtaIFN+Ribavirine)	protocole de recherche ou *Plaquenil +Kaletra+ bêtaIFN ou *Plaquinil +bêtaIFN + Ribavirine ou *Kaletra+bêtaIFN+Ribavirine *interactions à vérifier à chaque fois

Plaquenil à décider au cas par cas; antibiotique doxycycline ou azithromycine si nécessaire





Doses :

- * Plaquenil 2x400 mg au J1, puis 2x200 mg/j du J2 à J7
- * Kaletra 2x2 cp/j pour 7(-14 jours)
- * Betaferon 0,25 mg toutes les 48 heures (x3 doses)
- * Ribavirine 200 mg; 1800 mg initial, puis 600 mg toutes les 8 heures
- * Tocilizumab : 400 mg ou selon le poids, à répéter après 12 heures
- * Dexaméthasone : 20 mg/j (J1-5), puis 10 mg/j ou Méthylprednisolone 40-80 mg/j

Antibiotiques :

- * Augmentin ou **Rocéphine** ou autre selon la gravité, durée, etc. ;
- * pour couvrir les germes atypiques,
Doxycycline (de préférence) 200 mg/j ; ou
Azithromycine 500 mg J1 (à jeun), ensuite 250 mg/j
- * Eviter les macrolides, quinolones et autres médicaments allongeant le QT sous Plaquenil
- * Toujours vérifier les interactions et contre-indications sur www.covid19-druginteractions.org

Si évolution vers un SARS, traitement anti-cytokines et antiinflammatoire (ARDS / sepsis / choc et syndrome inflammatoire ($\geq$ des critères suivants: D-dimères > 1.000 $\mu\text{g/ml}$, CRP > 150 mg/ml, PCT > 1 $\mu\text{g/ml}$)

- * **Tocilizumab** (études observationnelles et efficacité ++ dans syndrome de relargage des cytokines en hématologie-oncologie; Kotch <https://10.1080/174>
- * Corticoïdes pouvant réduire la mortalité à ce stade (Villar; Wu et al.) 4666X.2019.1629904

7. Choix du régime antiviral

Le choix d'un régime plutôt que d'un autre, en absence d'études cliniques comparatives, est difficile et se basera sur les contre-indications à l'une ou l'autre molécule, en tenant compte des interactions éventuelles.

-Tout patient pouvant être enrôlés dans un protocole de recherche (Discovery) sera préférentiellement inclus dans ce protocole.

-Pour ceux qui ne peuvent pas être enrôlés dans Discovery, ils seront traités selon le guideline national, avec pour tout patient, obtention d'un **consentement éclairé** et engagement de la part du clinicien à noter les effets secondaires constatés, en vue d'un reporting (**pharmacovigilance**).

1)Patients hospitalisés avec pneumonie, n'ayant pas besoin d'oxygène pour maintenir une $\text{sat} > 93\%$, **et sans critères de gravité biologiques ou radiologiques** (qui sont: d-dimères > 1000 , $\text{CRP} > 100$, $\text{PCT} > 1$, $\text{LDH} > 350$; condensation, atteinte $> 30\%$ ou aggravation à l'imagerie: **bithérapie Plaquenil + Kaletra** ; si intolérance à l'un ou l'autre, remplacer la molécule en question par (IFN + Ribavirine)

2)Patients hospitalisés avec pneumonie et besoin d'oxygène, ou gravité /aggravation:

trithérapie : voir tableau

3) Patients avec pneumonies sévère /ARDS

trithérapie : voir tableau

CLQ=hydroxychloroquine, Lopi =Lopinavir/ritonavir; IFNb =Betaferon^R ; Riba_ Ribavirine

	antiviral		anti-inflammatoire/cytokine
	1er choix	si intolérance ou contrindication à une des molécules	
pneumonies modérées	CLQ+Lopi	*CLQ + IFNb+Riba ou *Lopi+IFN+Riba	
pneumonies avec besoin d'O ₂ ou critères de gravité bio/RX	*CLQ+Lopi+IFNb	*CLQ + IFNb+Riba ou *Lopi+IFNb+Riba	corticoïdes si aggravation
pneumonies avec besoin O ₂ à haut débit,VNI, intubation ou support inotrope ou marqueurs bio (≥ 2 des critères suivants: D-dimères $> 1.000 \mu\text{g/ml}$, $\text{CRP} > 150 \text{ mg/ml}$, $\text{PCT} > 1 \mu\text{g/ml}$)	idem	idem	+Corticoïdes +/- Tocilizumab

8. Spécificités de la prise en charge pédiatrique

Particularités de la prise en charge des enfants infectés par le COVID-19

Clinique :

- Les données disponibles à date montrent que les infections dues au SARS-CoV-2 chez les enfants sont moins fréquentes que chez les adultes avec des tableaux souvent peu graves et que les tableaux sévères restent exceptionnels.
- Les manifestations cliniques fréquentes et bénignes sont aspécifiques par rapport aux autres infections virales fréquentes en pédiatrie (infections des voies respiratoires hautes, fièvre, dysphagie, fatigue, myalgies, céphalées, perte de goût et ou de l'odorat, symptômes gastro-intestinaux avec diarrhées/vomissements et nausées)
- Plus rarement l'infection peut conduire à des infections respiratoires basses plus graves avec dans certains cas de pneumopathies hypoxémiantes avec insuffisance respiratoire.
- Exceptionnellement des tableaux très graves ont été décrits (ARDS, myocardite, coagulopathie, hépatite, rhabdomyolyse)

Prise en charge diagnostique :

- Pour les enfants avec des tableaux d'infection des voies respiratoires inférieures ou signes de gravité (hypoxie, détresse respiratoire, syndrome inflammatoire..) d'autres causes de maladies pulmonaires graves doivent être exclues même si le prélèvement des voies respiratoires est positif pour le COVID-19 (RSV, autres pathogènes respiratoires etc)
- En cas de suspicion clinique d'infection des voies respiratoires basses la radiographie de thorax reste l'examen de choix, avec recours au scanner thoracique uniquement sur avis spécialisé et sur indication clinique spécifique. Contrairement à l'adulte il n'est donc pas l'examen radiologique de choix. La radiographie pulmonaire peut être complétée par une échographie thoracique si indiqué.

Prise en charge clinique et thérapeutique :

- Les enfants avec des tableaux mineurs suivis au domicile nécessitent tout comme les adultes de **consignes de surveillance** et explications de signes de gravité.
- Les patients avec des comorbidités sévères (cf liste 1) ou des signes de gravité (cf liste 2) nécessitent une évaluation par le pédiatre avec évaluation de la nécessité d'hospitalisation au service national de pédiatrie (chambres spécifiques dédiées pour les infections à COVID-19).

- A date aucun traitement spécifique pour le COVID-19 est recommandé pour les patients pédiatriques
- Les directives générales pour le traitement des infections des voies respiratoires s'appliquent aux enfants infectés par le COVID-19.

Pour les enfants suivis en ambulatoire :

- La kinésithérapie respiratoire n'est pas recommandée, étant rarement utile dans le traitement des infections respiratoires chez l'enfant, sauf en cas de pathologie associée (pathologie neuromusculaire, mucoviscidose..) et le risque d'infection d'autrui.
- Les antibiotiques sont indiqués uniquement en cas de suspicion de surinfection bactérienne (après bilan complémentaire).
- Les bronchodilatateurs sont indiqués pour le traitement du bronchospasme si présent, de préférence des puffs de salbutamol via une chambre d'inhalation. L'utilisation de nébulisateurs comporte un risque théorique d'aérosolisation du virus.
- Les stéroïdes systémiques ne sont pas un traitement de première intention. Les indications pour les stéroïdes dans une crise d'asthme sont inchangées, même lorsqu'une infection au COVID-19 provoque la crise d'asthme.
- Le paracétamol est préféré pour le traitement de la fièvre / douleur en raison d'un meilleur profil d'innocuité que les AINS. L'utilisation d'ibuprofène ou d'autres AINS est limitée, bien qu'il n'y ait pas de preuve d'un risque plus élevé de complications avec COVID-19 en particulier.
- Les traitements chroniques des enfants recevant des AINS, des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ne doivent pas être systématiquement modifiés (à discuter au cas par cas avec médecin référent de l'enfant).
- Pour les patients traités par immunosuppresseurs (y compris corticostéroïdes au long cours), une adaptation du traitement sera évaluée au cas par cas, mettant en balance le risque théorique de virose plus sévère et le risque lié à une réduction de l'immunosuppression.
- L'allaitement sera poursuivi avec les mesures de protection et d'hygiène appropriées

Pour les enfants nécessitant hospitalisation en raison de comorbidités sévères ou des signes de gravité

- Seule une très petite minorité des enfants hospitalisés devront bénéficier d'un traitement antiviral : 'Primum non nocere'. Les différentes molécules décrites ci-dessus présentent un risque certain d'effet indésirable. Leur efficacité clinique n'est pas démontrée, encore moins chez l'enfant. Dans la mesure du possible, un éventuel traitement antiviral sera intégré dans un essai randomisé contrôlé.
- Des traitements spécifiques à visée antivirale (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine) peuvent être administrés au cas par cas à des posologies adaptées après avis spécialisé dans les cas sévères (insuffisance respiratoire nécessitant un soutien ventilatoire, pneumopathie chez patient très immunosupprimé). Même précautions (contreindications/interactions médicamenteuses) que chez les adultes.
- Des traitements à visé antiinflammatoire (corticothérapie, immunoglobulines) pour les patients en état critique (ARDS, myocardite ...) peuvent être considérés après avis spécialisé.
- Des traitements tels que le Remdesevir et le Tocilizumab ne doivent être considérés que dans des tableaux de gravité exceptionnelle, après consentement éclairé des tuteurs et si possible sur la base d'une étude clinique en raison du manque de données de sécurité/efficacité suffisantes dans la population pédiatrique. (Utilisation à titre compassionnel)

Liste 1. CO-MORBIDITÉS avec risque potentiel d'infection sévère par COVID19 :

- Dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques).
- Cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative avec ou sans HTaP.
- Prématurés d'âge gestationnel < 32 semaines d'âge gestationnel âgés de < 2 ans.
- Mucoviscidose.
- Pathologie pulmonaire interstitielle chronique.
- Pathologie neuromusculaire.
- Anomalies acquises ou congénitales de l'immunité.

Liste 2. SIGNES de GRAVITE CLINIQUE chez l'ENFANT :

- Difficultés alimentaires chez un nourrisson de moins de six mois (prise de moins de la moitié des biberons sur 12h consécutives).
- Signes de mauvaise tolérance clinique de la fièvre malgré les mesures adaptées (asthénie, altération de l'état général, anomalies du teint, frissons, extrémités froides, pâles ou cyaniques, comportement inhabituel, etc).
- Signes de déshydratation aiguë.
- Existence de troubles de la vigilance.
- Signes de détresse respiratoire, apnées.
- Contexte particulier : très jeune âge (inférieur à 3 mois), ou facteurs de risque de complications (liste 1)

9. Résumé des caractéristiques principales des médicaments

L'HYDROXYCHLOROQUINE :

Consentement éclairé (oral ou écrit) requis par le patient pour être noté sur le dossier médical.

La Chloroquine est formellement contre-indiquée en cas de traitement concomitant avec la Cordarone, le Flecainide et autres antiarythmiques de classes 1a et 3, mais aussi le Tegretol.

Prudence avec d'autres médicaments allongeant le QT: *macrolides, quinolones, certains antifongiques, antidépresseurs, neuroleptiques, Natalizumab, Propofol* (liste non exhaustive, à vérifier sur www.covid19-druginteractions.org)

- Attention en cas de myasthénie grave, d'épilepsie, de lésions hépatiques, d'insuffisance rénale, de déficit en 6-P-déshydrogénase.
- Antiacides : → à au moins 4 h d'intervalle.
- Aminoglycosides : risque de blocage neuromusculaire.

faire un ECG pour espace QT (>450) avant traitement et après 2 jours si associé au Kaletra ou risque d'allongement de QT.

(évaluation du risque d'allongement de QT (cf ci-dessous Annexe 1)

LOPINAVIR/RITONAVIR :

- **Consentement éclairé** (oral ou écrit) requis par le patient pour être noté sur le dossier médical.

Très grande expérience, et profil de sécurité, à condition de vérifier les interactions. utilisé chez des centaines de milliers de patients HIV pendant des années.

- Exclure infection par le VIH.

Les données en monothérapies et aux stades avancés ne sont pas convaincantes, d'où l'intérêt de l'étudier et de l'utiliser en association.

Préparations commerciales :

KALETRA : 200/50 mg, 100/25 mg comprimés enrobés.

KALETRA : solution orale 80 mg/20 mg/mL.

durée 7 jours, ou plus selon évolution.

- Effets indésirables : **fréquents : diarrhée**, nausées, vomissements, rare: prolongation du segment QT de l'électrocardiogramme.

- Interactions/précautions : Les deux principes actifs sont des **inhibiteurs de l'isoforme P450 CYP3A**. Le lopinavir/ritonavir ne doit pas être administré en même temps que des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels une augmentation des concentrations plasmatiques est associée à des effets graves et/ou mettant la vie en danger.

Outil de consultation des **interactions : <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>.**

INTERFERON- β 1b sc :

- Le consentement éclairé (oral ou écrit) du patient est requis et doit être noté sur le dossier médical.
- Dosage : 0,25 mg par voie sous-cutanée toutes les 48 h (3 doses; à prolonger éventuellement selon l'évolution clinique).
- Préparations commerciales :
BETAFERON : solution pour injection 250 mcg/mL.
- Principaux effets indésirables/précautions :
Fièvre, maux de tête, hypertonie, myasthénie, éruption cutanée, nausées, diarrhée, lymphopénie, leucopénie, réaction locale, faiblesse, arthralgies, syndrome pseudo gripale.
- Évitez de l'utiliser chez les patients souffrant d'une maladie psychiatrique ou d'une dépression grave.

RIBAVIRINE:

comprimés à 200mg

dose: initiale de 1800 mg, ensuite 600 mg toutes les 8 heures pendant 7-10 jours

ATTENTION: MEDICAMENT TERATOGENE, DONC CONTRACEPTION EFFICACE POUR HOMMES ET FEMMES APRES CE TRAITEMENT POUR UNE DUREE DE (v pharmacie)

PAS d'INTERACTION MEDICAMENTEUSES

ANEMIES HEMOLYTIQUES; DONC doser Hb et Haptoglobine tous les jours

TOCILIZUMAB

Sélection des patients

Il est recommandé de sélectionner les patients candidats au tocilizumab selon les critères dans le tableau de traitement

Critères d'inclusion

- >18 ans
- Pneumonie interstitielle avec insuffisance respiratoire grave (score = 2)
- Dégradation respiratoire rapide avec ARDS et/choc
- Niveaux élevés au moins des deux marqueurs suivants: D-dimères>1000µg/mL, CRP>150mg/mL, PCT>1µg/mL

Critères d'exclusion

- AST/ALT avec des valeurs supérieures à 5 fois les niveaux normaux.
- Neutrophiles < 500 cellules/mmc.
- Plaquettes < 50.000 cellules/mmc.
- Septicémie documentée due à des agents pathogènes autres que le COVID-19.
- Présence d'une comorbidité qui peut conduire à un mauvais pronostic selon les critères du clinicien

- Diverticulite compliquée ou perforation intestinale
- Infection cutanée en cours (par exemple, pyodermite non contrôlée par un traitement antibiotique)
- Thérapie immunosuppressive anti-rejet

(proposition de l'échelle de gravité respiratoire Brescia-COVID et de son groupe de travail italien)

Schéma thérapeutique proposé

A. 3 perfusions au maximum à une dose de 8 mg/kg de poids (dose maximale par perfusion 800 mg)

B. Deuxième perfusion 8 à 12 heures après la première dose

C. En cas de réponse clinique partielle ou incomplète, éventuellement une troisième perfusion à distance de 16 à 24 heures depuis la deuxième perfusion.

Après 24 heures à compter de la dernière administration, répéter le dosage du plasma de l'IL-6 et/ou des D-dimères

Extraction de l'IL6 : tube sec et orientation manuelle vers le service d'immunologie.

Le traitement doit être administré en association avec un traitement antiviral (lopinavir/ritonavir ou remdesivir + chloroquine/hydroxychloroquine) et/ou des stéroïdes (dexaméthasone).

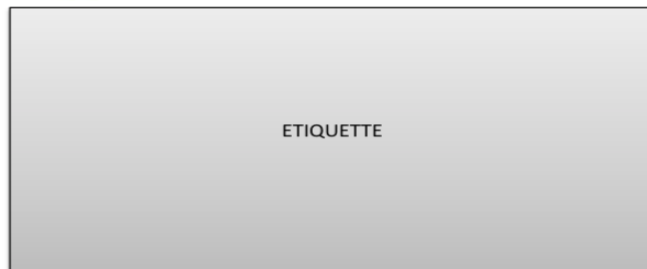
Dose de Tocilizumab en COVID-19 par poids	DOSE DE TOCILIZUMAB
35-45Kg	320mg(4 fl da 80 mg)
46-55 kg	400 mg (1 fl da 400 mg)
56-65 kg	480 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 80 mg)
66-75 kg	560 mg (1 fl da 400 mg + 2 fl da 80 mg)
76-85 kg	600 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 200 mg)
>86 kg	800 mg (2 fl da 400 mg)

10. Consentement éclairé (modèle CHdNord)



CONSENTEMENT ECLAIRE PATIENT

ÉTABLI A L'OCCASION DE LA MISE EN ŒUVRE D'UN
TRAITEMENT DANS LE CADRE D'UNE AFFECTION VIRALE PAR
L'AGENT SARS 2 / COVID19



ETIQUETTE

Je soussigné (e) patient dont les données sont reprises sur l'étiquette ci-dessus, affecté(e)
d'une infection virale de type coronavirus telle que documentée par le test réalisé et /ou
scanner thoracique le ____/____/2020.

déclare accepter librement, et de façon éclairée, un traitement de type

J'ai reçu par le docteur ----- les informations liées aux
éventuels risques, effets secondaires ou toxicités qui pourraient résulter de ce traitement.
J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions relatives à ce traitement.

J'ai en particulier compris que ce traitement est donné en dehors des autorisations
préétablies usuelles et que le bénéfice et les éventuels effets toxiques de ce médicament
administré pour mon affection sont inconnus à l'heure actuelle.

Je peux retirer mon consentement et demander l'arrêt du traitement à tout moment auprès
d'un des médecins de l'unité covid.

Le présent document est conservé dans mon dossier patient dans le respect de la loi du 24
juillet 2014 relative aux droits et obligations du patient.

Pour les patients ne pouvant pas
exprimer leur accord
Pour les patients mineurs non émancipés
ou les patients sous régime de protection

NOM PRENOM (du patient)
Lieu,
SIGNATURE

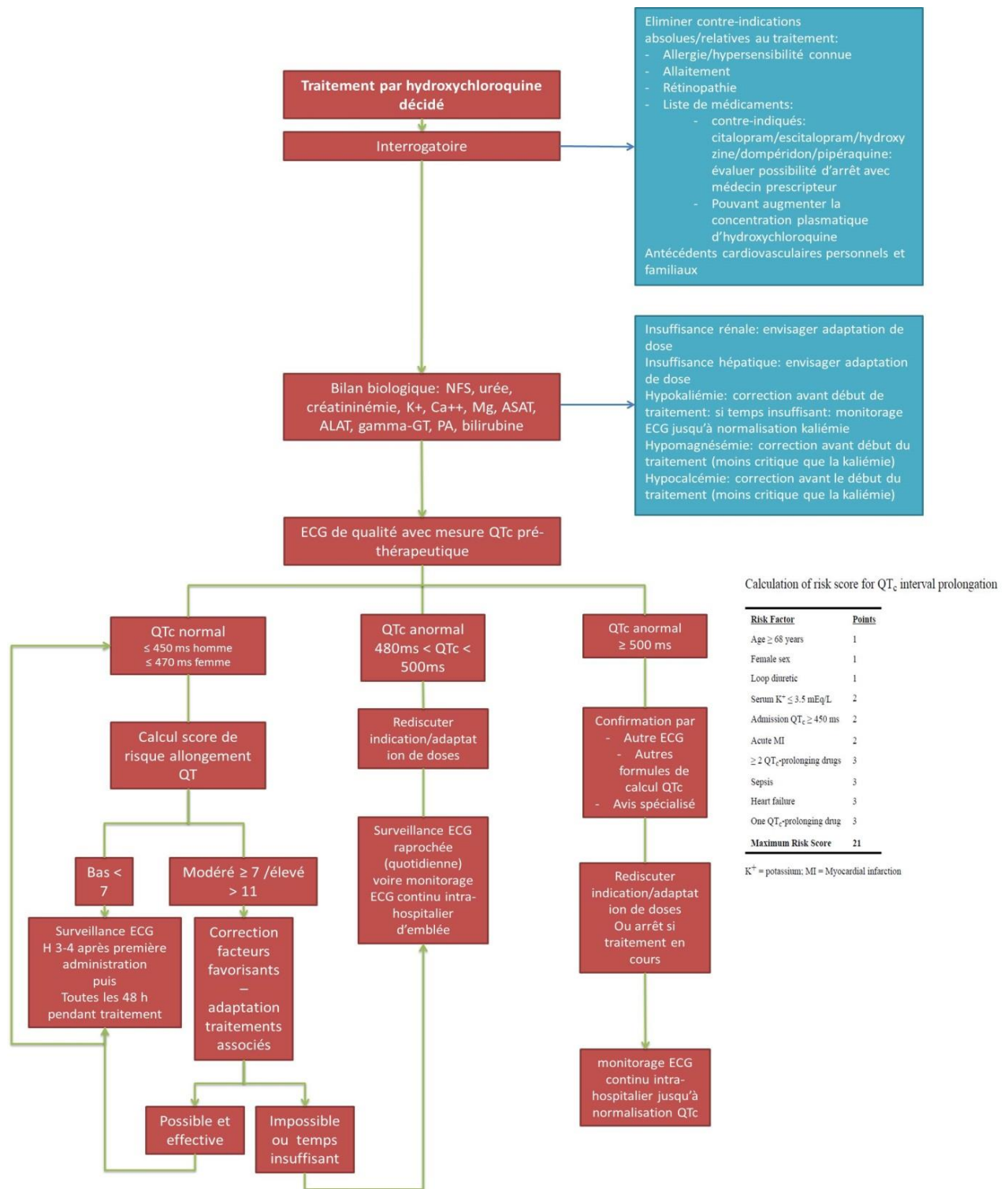
Nom, prénom
Lieu : Ettelbruck
Signature de la personne de confiance

Annexe 1: Recommandations générales et options à envisager pour les praticiens envisageant un traitement par hydroxychloroquine pour leurs patients infectés par le COVID-19

(Dr Laurent Grobent, cardiologue):

- Réalisation d'un ECG pré-traitement et d'ECG de suivi pendant le traitement
- Éviter les médicaments non-essentiels pouvant être à l'origine d'un allongement du QTc
- Arrêter les médicaments non-essentiels pouvant être à l'origine d'un allongement du QTc (après éventuelle discussion avec les prescripteurs respectifs et notamment le cardiologue traitant pour les traitements antiarythmiques)
- Identifier et corriger d'éventuelles anomalies hydroélectriques (potassium/magnesium/Ca++)
- Identifier les co-morbidités pouvant augmenter les taux plasmatiques de chloroquine telles qu'une insuffisance rénale aiguë /chronique
- Identifier les traitements pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de chloroquine.
- Utiliser une source d'information fiable pour l'évaluation des médicaments pouvant allonger le QTc et ses interactions médicamenteuses potentielles :
 - CredibleMeds est une source d'information extensive et gratuite (<https://www.crediblemeds.org/>), des applications pour Smartphones existent également.
 - Un site plus spécifique d'interactions médicamenteuses dans le cadre des infections par COVID-19 est également disponible : <http://www.covid19-druginteractions.org/>
- Sur le plan extracardiaque à noter également le risque d'hypoglycémie grave pour les patients avec ou sans antidiabétiques. Si nécessaire il convient de réviser leur traitement.

Conduite à tenir et algorithme décisionnel pour patients traités par hydroxychloroquine (vue personnelle (Dr Laurent Grobent) et adapté selon « Chloroquine et hydroxychloroquine - Point d'information à destination des professionnels de santé » - Réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance - 22 mars 2020 - <https://www.rfcrpv.fr/chloroquine-point-dinformation/>)



Annexe 2 Résumé des caractéristiques principales des médicaments

Document repris des HUG de Genève avec permission, mais au vue de plusieurs modifications, son utilisation n'engage pas la responsabilité des HUG ou des auteurs du document.

1. Introduction

Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 peut entraîner des pneumonies sévères.

Il n'existe pas de traitement spécifique qui soit validé, et la prise en charge repose sur les soins symptomatiques et les soins de support (mesures de réanimation), avec administration d'oxygène, traitement des surinfections bactériennes, des complications parfois graves telles que myocardites ou ARDS, avec prise en charge dans une unité de soins intensifs au besoin.

Certains traitements expérimentaux actifs sur les coronavirus pourraient avoir une activité sur le SARS-CoV-2, mais très peu de données cliniques sont actuellement disponibles. Plus de 80 essais cliniques randomisés sont en cours, la plupart en Chine, dont les résultats à cette date ne sont pas encore publics. Ce document a pour but de les revoir et de fournir des recommandations basées sur les évidences cliniques.

2. Traitements antiviraux pouvant être considérés : état de la littérature

A) Remdesivir (GS-5734)

➤ *Profil de sécurité:*

Administré à plus de 175 patients traités dans un essai de phase III (PALM trial) contre la maladie à virus Ebola due au virus *Ebola Zaire*. (Mulangu, NEJM 2019). Données de sécurité : 1 SAE attribué au remdesivir : hypotension suivie de décès par arrêt cardiaque, pas d'autre effet indésirable grave. Effets indésirables rapportés (rapportés chez 3 patients): gastro-intestinaux (nausées, vomissements, gastroparésie, saignement rectal) et hépatiques (élévation transaminases).

➤ *Données in vitro :*

Antiviral à large spectre contre les coronavirus et montrée sur le SARS-CoV-2 notamment, analogue de l'adénosine, terminateur de chaîne. (Sheahan, Sci Transl Med 2017 ; Wang, Cell Res 2020 ; Agastini, mBio 2018)

➤ *Données animales*

Modèle murin contre SARS-CoV (Sheahan, Sci Transl Med 2017): réduction de la charge virale dans les poumons et amélioration des symptômes cliniques et de la fonction respiratoire lors du traitement précoce

Meilleur que lopinavir/ritonavir dans un modèle murin contre MERS : diminution des symptômes respiratoires et de la charge virale (Sheahan, Nat Commun 2020). A noter que le modèle murin est un modèle très limité de la pathologie des coronavirus.

Efficace chez les singes infectés par le MERS en prévention et en traitement (De Wit, PNAS 2020)

➤ **Données chez l'homme :**

Rapport de cas avec survie d'un patient traité pour une pneumonie (Holshue, NEJM, 2020) (évidence très faible)

(Midgley, medRxiv, 2020) Série de cas non revue par des pairs: 3/12 patients traités par remdesivir, non randomisé non contrôlé: pas de décès, pas d'association temporelle claire entre le traitement et l'amélioration clinique ou le shedding viral, effets indésirables à type d'augmentation des transaminases. (évidence très faible).

➤ **Accessibilité :**

Seul traitement pour lequel des données pré-cliniques existent s'administrant par voie IV

Difficulté d'approvisionnement : au 7 mars 2020, délivré par Gilead uniquement pour les patients nécessitant une ventilation et sans atteinte cardiaque, sans vasopresseur et sans atteinte d'organe.

Remdesivir : Résumé

Bénéfice possible mais incertain sur des données précliniques très limitées (degré de certitude bas), profil de sécurité a priori bon, administration IV possible, ressource : pas de coût car traitement compassionnel, problème d'accessibilité majeur. Il sera rendu accessible pour des patients inclus dans un essai clinique.

En pratique :

Probablement prioritaire - si toutefois disponible - en cas d'atteinte sévère car administration IV (mais au 07 mars, décision de Gilead de ne le délivrer qu'en cas de détresse respiratoire nécessitant une ventilation, en l'absence d'atteinte cardiaque, de besoin de vasopresseur et en l'absence d'insuffisance d'organe)

Dose et durée : 200mg IV en dose de charge puis 100mg/jour 1x/jour, pour 10 jours maximum

Faire signer le consentement au patient avant la commande du traitement (préciser au patient que certaines de ses informations cliniques devront être partagées de façon anonymisée avec la firme pharmaceutique).

A Genève : Remplir la demande sur le portail de Gilead <https://rdvcu.gilead.com/>, prévenir la pharmacie de la demande (Cyril Stucki ou pharmacien de garde), qui se charge d'informer le pharmacien cantonal (tel 022 546 51 82 ou pharmacien.cantonal@etat.ge.ch) de l'arrivée du traitement (formulaire de déclaration pour l'importation de médicaments selon l'article 49 de l'OAMed), retourner la réponse positive du pharmacien cantonal à Gilead pour libérer le traitement.

Nécessité de remplir tous les jours un formulaire de suivi de l'évaluation clinique du patient et envoyer à Remdesivir_CDM@gilead.com.

B) Lopinavir/Ritonavir

➤ Sécurité :

Le LPV/r fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS, et son profil de sécurité, tant chez des patients porteurs du VIH, que chez des patients séronégatifs pour le VIH (contexte de prophylaxie de post-exposition) est bien connu, ses contre-indications et le risque des interactions médicamenteuses sont bien décrites. La demi-vie effective (du pic à la concentration minimale) du lopinavir sur un intervalle posologique de 12 heures est de 5-6 h environ. En cas d'insuffisance rénale, aucune adaptation n'est nécessaire. En cas d'insuffisance hépatique, aucune recommandation d'adaptation de posologie n'est connue. La principale toxicité du LPV/r est gastro-intestinale et les études chez des patients VIH négatifs (PEP) mettent en évidence une fréquence importante d'effets indésirables, sans gravité la grande majorité du temps (effets indésirables fréquents sont nausées, vomissements, diarrhée, diminution de la fonction rénale, et dyslipidémie). Des pancréatites et éruptions cutanées sont également rapportées. Son administration ne devrait pas limiter la prescription d'une autre drogue nécessaire. Il est indiqué de toujours vérifier la compatibilité des médicaments utilisés avec le LPV/r. En effet Le lopinavir/ritonavir est un substrat de la P-gp, des CYP2D6 et 3A4/5. Le ritonavir est inhibiteur des CYP3A4/5 et CYP2D6, et inducteur des CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et de l'UGT1A1, donc responsable de nombreuses interactions. Le site internet (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>) est très utile et comporte une section spécifique sur les médicaments les plus fréquemment utilisés dans le contexte du Covid-19 (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

LPV/r est validé par Swissmedic pour le traitement de l'infection VIH. Il est donc utilisé « off label » dans le traitement de la pneumonie SARS-CoV-2, et ne nécessite pas d'autorisation spéciale. Comme tous les médicaments utilisés « off label », le patient doit être informé de cette prescription, sous la responsabilité du médecin prescripteur. Il s'agit donc d'un médicament repositionné pour le traitement des infections à coronavirus (SRAS, MERS-Co et Covid-19).

➤ Données in vitro :

Activité in vitro contre les coronavirus, moins élevée que le remdesivir et controversée (inconsistance des résultats) (Biochem Biophys Res Commun. 2004;318(3):719-725 ; Chu, Thorax, 2004)

Mécanisme d'action inconnu.

➤ Données animales :

Dans les modèles murins, pour le MERS, en association avec IFN, pas d'effet sur la pathologie respiratoire ni sur la charge virale (Sheahan, Nat Commun 2020)

➤ Données chez l'homme :

Une vingtaine d'études ont été publiées et rapportent des données cliniques du LPV/r dans le traitement des infections causées par les coronavirus (SARS ; MERS et COVID-

19) ; 3 de ces études portent sur le traitement du SARS, 6 études portent sur le traitement de MERS, et 7 études, dont 1 RCT sur le traitement de Covid-19.

- **Données cliniques pour le MERS et le SARS:**

Légende :

* : association avec IFN

^ association avec arbidol (umifenovir)

° association avec stéroïdes : methylprednisolone

` association avec un autre traitement (médecin chinoise, IVIG)

*MIRACLE trial en cours contre le MERS en association avec IFN (Arabi, Trials 2020) : en cours, pas de donnée

*Rapports de cas contre MERS : non contrôlé, en association avec d'autres traitements, survie (Kim, Antivir Ther 2016) ou décès du patient (Spanakis, Int J Antimicrob Agents 2014) (évidence très faible)

Utilité en PEP en association avec ribavirine (?) petite étude (22 traités versus 21 non traités), a montré une efficacité en PEP contre le MERS chez les HCW exposés, dont 40% d'entre eux ont fait des effets secondaire (et dont l'exposition n'est pas claire). (Park J Hosp Infect 2019) (évidence très faible)

*Pour le SARS : rapport de 3 cas traités, étude non contrôlée, chez des patients ayant reçu d'autres thérapies concomitantes, tous développant des perturbations des tests hépatiques dont le diagnostic différentiel est une atteinte virale. (Chau, Hepatology, 2004) (évidence très faible)

En association avec la ribavirine, possible effet chez les patients sévères infectés par SARS (open label et before/after study) : moins d'ARDS/décès (2.4% vs 29%) chez les patients traités aussi par lopinavir/ritonavir (Chu, Thorax 2003) (qualité de l'évidence très faible au vu du design observationnel, différence observée peu plausible)

Contre le SARS, dans une étude de 75 patients rétrospective, matchée, réduction de la mortalité 2.3% versus 16% chez les patients traités en médiane 5.5 jours après le début des symptômes, parfois en association avec ribavirine, pas d'efficacité sur la mortalité chez les patients en traitement de sauvetage. (

) (évidence faible à très faible, au vu du design observationnel, malgré le matching)

- **Données cliniques pour le SARS-CoV-2 :**

* RCT lopinavir/ritonavir versus standard de soin (Cao et al. NEJM, 2020) : 99 patients traités versus 100 patients standard de soin: population de sévérité hétérogène, âge moyen 58 ans, en moyenne 13 jours après l'apparition des premiers symptômes, stéroïdes ont été administrés chez 33.0% des patients sous LPV/r versus 35.7% dans le groupe contrôle :

- Outcome primaire :
 - Time to clinical improvement ; pas de différence en Intention to Treat (ITT) : HR 1.24; 95% CI, 0.90 to 1.72)
 - Mais réduction de 1j jours (16 jours versus 15 jours) significative en *modified* ITT (excluant 5 patients assigné LPV/r n'ayant pas reçu le traitement, dont 3 sont décédés): HR, 1.39; 95% CI, 1.00 to 1.91.
- Outcomes secondaires
 - Mortalité : Pas de puissance nécessaire pour montrer un effet ou non sur la mortalité, mais 19.2% vs 25.0% des patients sont décédés dans les bras intervention vs contrôle respectivement (différence -5.8 %; 95% CI, -17.3 to 5.7) ; en modified ITT : 16.7% vs 25.0% (différence -8.3%, 95% CI, -19.6 à 3.0).
 - A noter une mortalité moyenne élevée de 22% dans cet échantillon.
 - Réduction significative (borderline) de 5jours de la durée médiane de séjour aux soins intensifs (11 jours versus 6 jours sous LPV/r, 95% CI, -9j to 0j). La durée de séjour complète est réduite de 1 jours, mais non significative (14j vs 12j ; 95% CI, 0 to 3).
 - Analyses de sous-groupes (post-hoc, donc exploratoires) comparant les patients ayant été traité <=12 jours après le début des symptômes vs >12 jours :
 - Il existe une discordance entre texte et figure : le texte rapporte une réduction significative de l'outcome primaire en ITT pour les patients avec début des symptômes <=12 jours : HR, 1.25; 95% CI, 1.77 to 2.05, mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'est pas plausible, et la figure appendix S2 rapporte une différence non significative : HR 1.25 ; 95% CI, 0.77 to 2.05.
 - Pas de différence sur la mortalité. En modified ITT, on trouve une réduction non significative de mortalité de -12% (95% CI -28.8% à +4.7%) dans le groupe de <= 12 jours.
 - La crédibilité de ces analyses de sous-groupe est faible: analyse post-hoc, donc exploratoire, pas de test d'interaction effectué.
 - 13.8% des patients (n=13) ont dû interrompre le LPV/r en raison d'effets secondaires (probablement gastro-intestinaux, mais).
- La qualité de l'évidence reste faible : malgré risque de biais modéré (open label), manque de puissance et imprécision des résultats, données préliminaires, analyse de sous-groupe post-hoc. A noter une hétérogénéité des patients inclus, et une mortalité médiane élevée à 22%.

*°Rapport de cas (Xu et al, Lancet 2020) : 1 patient avec pneumonie bilatérale, décès après 5 jours de traitement. Associé à d'autres interventions (IFN alpha2b,

prednisone) Pathologie retrouvant une stéatose micro-vésiculaire et des modifications portales dont le diagnostic différentiel est une atteinte médicamenteuse versus virale (évidence très faible).

Rapports de cas avec survie d'un patient présentant une pneumonie à SARS-CoV-2 mais administration tardive au moment où déjà amélioration clinique (Lim, JKMS 2020) (évidence très faible)

Young, Jama 2020 : Singapour, 5 patients oxygénodépendants traités par lopinavir/ritonavir : 3 amélioration clinique, 2 péjorations avec détresse respiratoire. (évidence très faible)

^Wang Bio Science Trends, 2020 : traitement de 4 patients par lopinavir/ritonavir en association avec arbidol et médecine chinoise, développent pneumonie mais pas de décès. (évidence très faible car rapport de cas, non contrôlé, association avec d'autres traitements).

*Chen, J Med Virol 2020 : 9 patients avec pneumonie, bonne évolution, combinaison de plusieurs antiviraux (étude rétrospective, pas de randomisation, évidence très faible)

*^Chen Chinese J of Infectious Diseases : en association avec IFN-alpha2b: 52 lopinavir/ritonavir + 34 arbidol, 48 sans traitement : pas d'effet ni sur progression clinique à 7 jours ni sur le shedding (étude rétrospective, pas de randomisation, évidence faible à très faible)

*°Zhou, Lancet, 2020 : étude rétrospective observationnelle, 41 patients traités par lopinavir/ritonavir : pas de différence sur la durée du shedding ni sur la survie, en association avec d'autres traitements non contrôlés aussi, traitement donné tard médiane de 14 jours (étude rétrospective, pas de randomisation, évidence très faible)

*Wu, JAMA 2020 : moins d'ARDS dans le bras traité par « antiviral », étude rétrospective sur 201 patients, pas de description claire du traitement (monothérapie-co-administrations ?) (évidence faible à très faible)

*°nombreux RCT lopinavir/ritonavir en Chine, en association avec de multiples traitements en attente de résultats

L'ensemble de ces données n'apporte pas de preuve de l'efficacité ni de la futilité de l'utilisation du LPV/r. Dans tous les cas, le rapport risque-bénéfice de la prescription de LPV/r doit être pesé.

- *Schéma posologique*

Dans les études sus-citées, l'association lopinavir/ritonavir a été donnée à la dose de 400/100 mg 2x/jour (soit 2 comprimés de 200/50 2x/jour). Double dose suggérée par certaines équipes (absence d'évidence).

Durée proposée dans les séries 5 à 10 jours (évidence très faible)

- NB : En cas d'utilisation de comprimés écrasés, une diminution significative de l'AUC de presque 50% est attendue et il convient de doubler la dose pour atteindre les concentrations cibles.

Lopinavir/Ritonavir : Résumé

Le LPV/r n'a pas fait la preuve de son efficacité, ni celle de sa futilité (évidence faible malgré les résultats préliminaires 1 RCT récent sur 119 patients, en raison d'une manque de puissance et imprécision des résultats, et de l'hétérogénéité des patients

inclus) Il se peut qu'il conduise à une réduction de durée de séjour de 1 jours, et raccourcie la durée de séjours aux soins intensifs de 5 days (95% CI, -9 to 0). Puissance insuffisante pour montrer une différence ou non sur la mortalité ; 19.2% vs 25.0% (difference -5.8 %; 95% CI, -17.3 to 5.7). Profil de sécurité bon prouvé mais interactions nombreuses (cave interaction, mais aussi compétition avec d'autres traitements potentiellement plus utiles : ne devrait pas empêcher un traitement nécessaire), peut être donné chez les enfants et les femmes enceintes, allaitantes ainsi que chez les nourrissons (formulations en sirop), ressource : coût acceptable, faisabilité : possible; la question d'équité à évaluer s'assurer de garder un stock suffisant pour traiter les patients infectés par le VIH ; ne semble pas être problématique actuellement en Suisse, car les alternatives de traitement au LPV/r sont nombreuses et efficaces.

En pratique :

- **Posologie: Lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg 2 comprimés 2x/jour pour une durée de 5 jours à 10 jours (à discuter en fonction de la réponse au traitement avec les maladies infectieuses)**
- **Posologie chez la personne âgée:** quelques données suggèrent une augmentation de l'exposition au lopinavir avec l'âge, sans toutefois mise en évidence d'une augmentation du risque de toxicité. Dans ce contexte et compte tenu d'éventuelles tensions dans l'approvisionnement du Kaletra® dans le futur, une **posologie réduite à 600 mg par jour (cp 200mg 2-0-1)** de lopinavir peut être appliquée chez les patients âgés.
- La forme sirop peut être administrée par une sonde sans dilution, suivant un rinçage avec du lait entier. Si la formulation en sirop venait à manquer, l'utilisation équidose des comprimés écrasés ne paraît pas équivalente. Une diminution significative de l'AUC de presque 50% est attendue et un doublement de la dose pourrait être proposé.
- Au vu de son potentiel bénéfice et de sa disponibilité, bon premier choix de traitement rapidement disponible. Mais l'évidence reste incertaine, sa prescription ne doit pas entraver celle d'autres traitement nécessaire ou potentiellement plus utile.
- **Avant de prescrire, toujours se poser les 3 questions suivantes :**

1. L'ECG est-il normal ? Vérifier l'absence de QT long

En effet, au vu des potentiels effets cardiaques et des atteintes myocardiques mal caractérisées qui ont été décrites lors d'infection au SARS-CoV-2, la prudence doit être de mise en ajoutant une molécule qui pourrait prolonger le QTc (ex. Lévoﬂoxacine ou hydroxychloroquine), et **un ECG doit être réalisé sous ce traitement avant l'instauration et aux 48h.** (sécurité bonne et établie du lopinavir/ritonavir sur le plan cardiaque, mais effets prolongateurs du QTc et arythmogène parfois décrits).

Si antibiothérapie concomitante traitant les atypique: la clarithromycine est contre-indiquée : remplacer par doxycycline ou

éventuellement Azithromycine qui présente moins d'interactions. Prévoir ECG aux 48h de la prise conjointe. *Eviter de combiner Kaletra + Chloroquine + azithromycine sans surveillance ECG.*

2. Mon patient/ma patiente a-t-il/elle des troubles électrolytique (hypokaliémie) ?

3. Quel est le risque d'interactions médicamenteuse ? toute co-médication doit être vérifiée sur le site

www.hiv-drug-interactions.org ou <http://www.covid19-druginteractions.org/>

- Doser les test hépatiques : ne doit pas être administré dans l'insuffisance hépatique sévère. La prudence est recommandée en cas de trouble de la fonction hépatique léger à modéré. Si possible, la posologie sera contrôlée par dosage plasmatique du lopinavir.
- En cas d'utilisation, préciser au patient que le traitement est hors autorisation de mise sur le marché dans cette indication et le consigner dans le dossier (note de suite) que le patient a compris l'utilisation off-label et l'accepte
- Utilisation possible chez la femme enceinte, allaitante, et les enfants de tout âge
- Au 13 mars 2020, le stock de lopinavir/Ritonavir Suisse est limité.
- En alternative au remdesivir IV peut être administré en sirop par SNG (les comprimés ne doivent pas être écrasés) – oui, formulation sirop très facile à administrer (5 mL bid)

C) Chloroquine/Hydroxychloroquine

➤ **Données in vitro :**

Activité antivirale in vitro sur SARS-CoV-2 (alcalinisation des phagolysosomes) (Wang, Cell Res 2020)

➤ **Sécurité :**

Profil de sécurité connu, contre-indications connues (anémie hémolytique, porphyrie, déficit en G6PD, myasténie)

Les effets indésirables les plus fréquents à court terme sont l'allongement du QTc, les effets gastro-intestinaux, un prurit, une hypoglycémie et l'apparition de cytopénies (rare) et réactions anaphylactiques (rares). La toxicité ophtalmique (troubles visuels, atteintes maculaires, rétinopathies) et les cardiomyopathies sont décrits avec des traitements plus longs. L'accumulation de la substance est progressive et nécessite alors un suivi cardiologique et ophtalmologique. Des effets indésirables neurologiques (épilepsie, neuropathie) et psychiatriques (agitation, hallucinations) sont par ailleurs rapportés.

Vérifier l'absence de médicaments allongeant le QT dans le reste du traitement (et notamment les anti-émétiques).

Au niveau pharmacocinétique, biodisponibilité proche de 90%, métabolisme hépatique important. Très longue demi-vie : 6-60j (moy 20j) et métabolite 59-67 j (moy 35j).

Approuvé par Swissmedic dans d'autres indications (pas de nécessité d'autorisation spéciale, mais prescription également « off label » (voir plus haut).

➤ **Données animales**

Bernard Antivir Chem Chemother. 2006;17(5):275-84. 2006: pas d'effet sur les souris infectées par le SARS

➤ **Données cliniques :**

Notion d'une étude chinoise qui montrerait une efficacité avec de la chloroquine 500 mg 2x/j pendant 10 jours mais sans données disponibles (à moins que Gao et al., Bio ScienceTrends 2020, s'y réfère) (évidence très faible). En effet, un article chinois publié par un groupe de collaboration multicentrique de la province de Guangdong fait état d'une expérience positive récente dans la province de Guangdong avec de la chloroquine 500 mg 2x/j pendant 10 jours en cas de pneumonie à COVID-19 : l'article étant en chinois, il n'est pas possible d'en évaluer le contenu. Un résumé de Gao et al, possiblement relié à l'expérience relatée dans le précédent article, suggère que la chloroquine devrait être recommandée dans les guidelines officielles chinoises pour le COVID-19, sur la base de l'expérience de 100 cas traités à la chloroquine (500 mg deux fois par jour) montrant une réduction de l'exacerbation de la pneumonie, de la durée des symptômes et du retard de la clairance virale, le tout en l'absence d'effets indésirables graves. Toutefois, seul le résumé est disponible pour l'instant et il n'est pas possible de faire une évaluation correcte de ces résultats.

Gautret, MedRxiv, 2020 : Durée du shedding réduite dans cette étude de 26 patients traités par une combinaison hydroxychloroquine et azithromycine, avec un critère de jugement primaire de clearance virale à J6. Cet essai a montré que 6 jours après leur inclusion, 70% des patients étaient « virologiquement guéris » contre 12.5% dans le groupe contrôle.

CAVEAT CHIKV : activité in vitro mais augmente la charge virale chez les primates non humains, pas d'effet sur la charge virale chez l'homme, et possible délai de la réponse immune chez l'homme (Roques, Viruses 2018)

Il existe actuellement plus de 16 essais cliniques en Chine qui testent la chloroquine pour le COVID-19 et qui sont signalés dans la base de données des essais chinois. En outre, trois essais cliniques (Oxford, Pékin et Bangkok) sont référencés sur clinicaltrials.gov qui commenceront bientôt à recruter soit pour le traitement de l'infection par COVID-19 soit pour sa prévention. Aucun de ces essais n'a encore donné de résultats.

➤ **Pharmacocinétique, dose et schéma posologique:**

Concentrations plasmatiques atteignables (?): EC 50% chloroquine à H48: concentration inhibitrice de 1.1 uM, ce qui correspond à 352 µg/L ou 352 ng/mL.

Peut être atteint par les doses recommandées dans le traitement de la malaria, soit une dose totale de chloroquine base de 1.5 g, divisée en 600 mg H0, 300 mg H6, H24 et H 48. Chez les patients souffrant de malaria, les taux sanguins sont plus élevés que

chez les contrôles. (Tan-Ariya, Transactions of the Royal Society Of Tropical Medicine and Hygiene, 1995; Na-Bangchang, Br J Clin Pharmac 1994).

Sachant que 200 mg de chloroquine sulphate (hydroxychloroquine Plaquenil®) équivalent à 155mg de chloroquine base, une dose équivalente serait atteinte avec 4 comprimés de 200 mg de Plaquenil à H0, puis 2 comprimés à H6, H24 et H48. Ces doses ont été utilisées pour le traitement de la malaria.

Dans un modèle de pharmacocinétique basé sur la physiologie, l'EC50 de la chloroquine à 48h est retrouvé à 5.47 uM pour la chloroquine, et 0.72 uM pour l'hydroxychloroquine. Une dose d'hydroxychloroquine de 400 mg 2x/jour le 1^{er} jour suivie de 200 mg 2x/jour les jours suivants permettraient d'atteindre la concentration souhaitée dans les poumons (évidence très faible).

Une dose de 600 mg de chloroquine base (ou 4 comprimés d'hydroxychloroquine à 200 mg) est proposée par certaines équipes. (évidence très faible)

Autres schémas : 200 mg d'hydroxychloroquine 200mg 2x/jour (absence d'évidence) ou 500 mg 2x/jour de chloroquine base (évidence très faible), ou 200mg 3x/jour (évidence très faible). Durée de prescription 5 à 10 jours selon les équipes (absence d'évidence).

Chloroquine-Hydroxychloroquine : Résumé

Bénéfice possible mais incertain sur des données pré-cliniques (degré de certitude bas), données cliniques avec évidence très faible, effets secondaires et contre-indications connues, ressource : très peu cher, faisabilité : possible, accessibilité : hydroxychloroquine disponible, question d'équité à évaluer par les instances de santé internationales pour s'assurer de garder un stock suffisant pour traiter les patients actuellement sous ce traitement pour une indication validée et sans alternative.

En pratique :

- Hydroxychloroquine Plaquenil® : 2 cp 2x/jour à J1 puis 1 cp 2x/jour pendant 4 jours OU 2 cp de 200 mg 2x/jour le premier jour puis 1 cp de 200 mg 2x/jour de J2 à J5 OU 4 cp de 200 mg à H0, 2 cp de 200mg à H6, H24 et H48 ou dose unique de 4 cp de 200 mg à H0 ou 200mg 2x/jour pendant 5 jours.
- L'évidence étant très incertaine, à la fois concernant la molécule et la dose administrée, dernier choix de traitement.
- Préciser au patient que le traitement est hors autorisation de mise sur le marché dans cette indication et consigner le dans le dossier que le patient a compris l'utilisation off-label et l'accepte.
- Respecter les contre-indications (déficit en G6PD à rechercher avant instauration du traitement) et arrêter le traitement devant l'apparition d'effets secondaires.
- Monitoring du QTc sous traitement. La prudence doit par ailleurs être redoublée au vu des potentiels effets cardiaques, d'autant que des atteintes myocardiques mal caractérisées ont été décrites lors d'infection au SARS-CoV-2.

Synthèse

Remdesivir ; Lopinavir/Ritonavir ; Chloroquine-Hydroxychloroquine

Il n'est pas possible d'émettre de recommandation forte en l'état, au vu des bénéfices très incertains des traitements considérés. L'évidence pour l'administration de chacun de ces traitements est faible voire très faible, et la balance bénéfice/risque doit être évaluée pour chaque patient.

En l'absence de preuve d'efficacité, une utilisation à large échelle ne peut être recommandée, et spécialement chez les patients sans facteurs de risque présentant une forme peu grave de la maladie (ex : jeune en bonne santé présentant une IVRS). La discussion devrait être réservée aux patients plus à risque et aux cas plus sévères.

Les patients hospitalisés font partie de la population présentant une maladie sévère, et au vu des données de sécurité rassurantes et de sa disponibilité rapide, le lopinavir/ritonavir est une première ligne de traitement raisonnable.

Populations particulières : Les femmes enceintes ne semblent pas sujettes à présenter une pathologie plus grave, sur la base de peu de données disponibles (séries de cas, évidence faible).

Timing d'administration et population cible

Par analogie aux autres maladies virales, un traitement antiviral efficace devrait être administré le plus tôt possible pour limiter le plus possible la réplication virale, puisque les conséquences graves du virus (syndrome de détresse respiratoire aigüe) sont dues à la fois à l'effet cytopathogène direct du virus et à une dysrégulation immunitaire secondaire avec suractivation lymphocytaire T et cytotoxicité des CD8 (Xu et al., Lancet 2020).

Un traitement est à envisager :

- **Selon le "tableau de traitement antiviral et antiinflammatoire/anticytokine" luxembourgeois**
- **Le plus tôt possible chez un patient immunosupprimé** (par exemple : traitement immunosuppresseur, immunomodulateur, stéroïdes, patient VIH avec des CD4 inférieurs à 500 ou une virémie détectable) Il y a peu d'arguments à l'heure actuelle pour donner un traitement à un patient jeune (< 60-65 ans) sans comorbidités présentant une pathologie non grave (non hospitalisé).

D) Autres traitements (évidence très faible) :

1. Immunomodulateurs :

A) Tocilizumab – cf. également document « Anti-IL6R et COVID19 : évaluation pharmacologique

- Anticorps monoclonal anti récepteur IL-6
- Indications enregistrées en CH : polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique systémique et artérite à cellules géantes, et plus récemment : syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère induit par les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR)
- 21 patients, étude observationnelle, rétrospective non contrôlée, non peer-reviewed: administration concomitante avec d'autres traitements non contrôlés : pas de mort (évidence très faible)
- Utilisé par des équipes italiennes qui auraient cliniquement constaté un effet chez les patients présentant des paramètres inflammatoires élevées. Données uniquement rapportée par la presse. (évidence très faible)
- 2 essais cliniques en cours en Chine sur l'utilisation du tocilizumab (enregistré sur le site d'essai chinois chictr.org. cn) pour les infections à COVID-19 : l'un est un essai en parallèle randomisé contre placebo composé de n= environ 200 patients à l'hôpital Anhui : cet essai inclura des patients souffrant de pneumonie à COVID-19 et avec une augmentation de l'IL6 (exclusion si transaminases > 5x Limite supérieur de la norme et infections bactériennes actives) et l'autre est un essai non contrôlé visant à recruter n=100 " patients sévères " qui seront traités par une combinaison de tocilizumab plus immunoglobulines intactes (IVIG) plus une thérapie continue de remplacement rénal.
- On retrouve sur clinicaltrials.gov une étude chinoise (NCT04310228) à 3 bras multicentrique randomisée contrôlée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la combinaison favipiravir + tocilizumab vs les molécules seules dans le COVID-19 (n= 150 patients, ratio 3 :1 :1) avec un début d'étude annoncé au 8 mars 2020.

B) Anakinra (antagoniste de l'IL-1) (absence d'évidence)

C) Irinotecan, etoposide : absence d'évidence

D) Ruxolitinib : RCT en cours, absence d'évidence

• Inhibiteurs de protéase

- Atazanavir qui en raison de sa conformation pourrait être plus active. Pas de donnée in vitro. (évidence très faible)
- RCT Darunavir/cobicistat en cours, pas de donnée in vitro ni in vivo pour SARS-CoV-2

• Interféron :

- Nombreuses études in vitro (évidence très faible)

- IFN-alpha : plusieurs formes. Etudes in vivo dans des modèles animaux contre le SARS-CoV : prophylaxie > PEP (Haagmans et al., Nat Med 2004), réduction de pathologie sans effet sur la réplication (Smits, Plos Pathog 2010), Série de cas MERS : 8 patients dont 6 décèdent (Al Ghamdi BMC Infect Dis 2016) (évidence très faible) ; étude rétrospective observationnelle de 349 patients sans effet sur la mortalité contre le MERS (Arabi, CID, 2019) (évidence faible)
- IFN-Beta : Al Ghamdi, BMC Infect Dis 2016): série de cas 23 patients dont 18 morts (évidence très faible) étude rétrospective observationnelle de 349 patients sans effet sur la mortalité contre le MERS (Arabi, CID, 2019) (évidence faible) ; dans des modèles animaux de primates non humain : maladie moins sévère et charge virale moins élevée dans les poumons des animaux nécropsiés (Chan, J infect Dis 2015) (évidence très faible)
- Souvent donné en association avec lopinavir/ritonavir (voir chapitre « lopinavir/ritonavir », « références précédées de * » (évidence très faible)
- Camostat mesylat : commercialisé au Japon pour le traitement de pancréatites: in vitro bloque l'entrée de SARS-CoV-2 dans la cellule (Hoffman, Cell, 2020) (évidence très faible)
- Nitazoxanide : activité in vitro contre le MERS (évidence très faible), ainsi que contre le SARS-CoV-2 (Wang, Cell research, 2020)
- Anticorps monoclonaux
 - Encore expérimental
 - Non disponibles (Regeneron ?)
 - Efficacité chez les souris (MERS) (Widjaja, [Emerg Microbes Infect.](#) 2019)
- Brincidofovir
- Antigrippaux :
 - pas de donnée d'efficacité anticoronavirus, y compris pour favipiravir large spectre
 - Umifenovir : RCT en cours, activité in vitro ; chez l'homme : Wang CID 2020 : pas de mort dans le groupe arbidol (0 versus 5 sur 90 patients), non contrôlé non randomisé, non significatif (évidence très faible)
 - Favipiravir, Oseltamivir, Baloxavir: RCT en cours
 - Ténofovir: pas de donnée disponible, mais profil de sécurité établi
 - Médecine chinoise: RCT en cours
 - Infusion lymphocytes NK, infusion cellules mésenchymateuses : RCT en cours
 - Vitamine C : RCT en cours

2. Combinaisons de traitement

Aucune donnée préclinique ou clinique n'est actuellement disponible quant à l'efficacité de la combinaison du lopinavir/ritonavir avec la chloroquine et/ou le remdesivir.

Une administration concomitante de chloroquine et de lopinavir/ritonavir peut augmenter le QTc (www.hivdruginteractions.org, évidence faible).

Au vu des possibles interactions délivrées par la firme produisant le remdesevir, ce traitement à titre compassionnel ne devrait pas être associé au lopinavir/ritonavir.

Plusieurs données cliniques et précliniques de combinaisons de lopinavir/ritonavir avec de la ribavirine, de l'interféron, des molécules de médecine chinoise ou encore d'autres stéroïdes existent, toutes avec des évidences faibles à très faibles.