



Journal d'informations en pharmacologie

2ème édition spéciale COVID

DOCKING ET MOLECULES CANDIDATES

1. Phase virale de l'infection à COVID-19
2. Phase inflammatoire de l'infection à COVID-19
3. L'hydroxychloroquine et pharmacophore
4. Comprendre les traitements pharmacologiques du COVID

PHARMACOVIGILANCE

1. L'hydroxychloroquine en ALGERIE
2. Hydroxychloroquine dans le monde
3. Des nouvelles données sur les effets indésirables cardiaques de l'association hydroxy chloroquine et azithromycine
4. L'utilisation des antitussifs lors d'une infection au COVID-19

MALADIES CHRONIQUES & COVID

1. Hypertension artérielle sous IEC ou ARA-II
2. Diabète
3. Asthme
4. BPCO
5. Insuffisance cardiaque

ACTUALITES

1. La prévention contre le COVID
2. Traitement précoce et intérêt de la télé-médecine
3. Impact de l'hydroxychloroquine sur la réponse immunitaire
4. Vers les anticorps en thérapeutique

Le "DOCKING",

Une stratégie de criblage virtuel récente adoptée contre le covid-19.

Découvrir les points de vulnérabilité d'un agent pathogène et développer un médicament pour traiter une maladie nécessite généralement des années de recherche et d'exploitation. Cependant avec ce nouveau coronavirus, on ne dispose pas de tout ce temps.

la commission nationale de veille et de suivi de l'évolution de l'épidémie du Covid-19 en Algérie, créée le 21 mars 2020 en application de la décision du président de la République, Abdelmadjid TEBBOUNE, a annoncé le 19 avril, la détection de 2 629 cas confirmés de covid-19, dont **4156** personnes sous protocole hydroxychloroquine /azithromycine, **1047** personnes rétablies et 375 décès.

La plupart des pays, entre autres le nôtre, étant en état d'urgence et devant la possibilité que les morts se comptent par millions, les chercheurs doivent trouver un médicament efficace beaucoup plus rapidement. Ils sont ainsi devant un défi et une occasion unique : aider à résoudre cette énorme crise de santé publique et économique que représente la pandémie mondiale de Covid-19.

En réaction à cette crise, notre groupe de recherche s'est basé sur le fait qu'au lieu d'utiliser les informations recueillies pour créer un nouveau médicament, chercher d'abord à savoir s'il n'existe pas déjà des médicaments capables de perturber ce mécanisme et de combattre le coronavirus.

Il existe deux façons de riposter. Tout d'abord, des remèdes peuvent attaquer les protéines du virus, les empêchant d'accomplir des tâches comme entrer dans la cellule ou copier leur matériel génétique une fois à l'intérieur. Le problème avec cette approche, c'est que les virus mutent et changent avec le temps. À l'avenir, le coronavirus pourrait évoluer d'une telle façon qu'un médicament de ce type perdrait son efficacité.

Normalement, il faudrait pour ce faire des années d'études précliniques et d'essais cliniques qui coûteraient des millions de dollars. Mais il existe un moyen rapide et pratiquement gratuit de contourner le problème : des plateformes énormes fournissant un outil interactif pour la prédiction des interactions COVID-19 cible-ligand (y compris les petites molécules, le peptide et l'anticorps). Les structures des protéines impliquées dans le cycle de vie du virus ont été collectées ou construites sur la base des homologues du coronavirus, et préparées prêtes pour l'accostage (docking).

Une fois que la liste des cibles moléculaires dont le virus a besoin pour survivre soit élaborée, les membres de l'équipe se sont dépêchés de trouver les composés connus qui peuvent se lier à ces cibles et faire en sorte que le virus ne puisse plus s'en servir pour se répliquer. Si un composé empêche le virus de se copier dans le corps d'une personne, l'infection s'arrête. Mais on ne peut pas interférer comme on veut avec les processus cellulaires sans risquer de nuire à l'organisme hôte. Notre équipe doit s'assurer que les composés identifiés sont sûrs et non toxiques.

En attendant que l'un de ces médicaments soit efficace contre le Covid-19, nous continuons notre pêche avec des appâts viraux dans l'espoir que les laboratoires du monde entier puissent commencer à tester ces médicaments pour découvrir un remède le plus rapidement possible.

Le DOCKING

1. EN PHASE VIRALE DU COVID-19

Sadeg. ;Ziar.A ; Mansour.

La nouvelle infection à coronavirus (COVID-19) a nécessité un besoin urgent de trouver des agents thérapeutiques potentiels étant donné que le développement d'un nouveau médicament pourrait prendre des années.

Une stratégie thérapeutique économique et efficace consiste à avoir recours au Docking, une technique qui permet, par un criblage virtuel, de réutiliser des médicaments déjà disponibles, comme les inhibiteurs de protéase du VIH et les analogues nucléotidiques, dans la lutte contre le COVID-19. (1,2)

Les HCoV sont des virus à ARN simple brin à sens positif et longs (30 000 pb). Deux groupes de protéines caractérisent les HCoV; des protéines structurales telles que protéine S (spike) qui caractérisent tous les coronavirus, protéine N (nucléocapside), protéine M (membrane) et protéine E (enveloppe), et des protéines non structurales, telles que les protéases (nsp3 et nsp5) et

l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) (nsp12).(3)

Le SRAS-CoV-2 peut détourner la cellule de deux manières, soit via les endosomes, soit via la fusion de la membrane plasmique. (Dans les deux sens) Les protéines Spike (S1, S2) du SRAS-CoV-2 assurent la médiation de la fixation à la membrane d'une cellule hôte et engagent l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur d'entrée.

À l'intérieur de celle-ci, l'ARN viral est répliqué par une polymérase virale. Les étapes de transcription et de traduction nécessaires à la formation des protéines sont assurées par la machinerie cellulaire. Le virus s'assemble dans le réticulum endoplasmique, puis migre vers la membrane plasmique dans des vésicules pour bourgeonner et infecter d'autres cellules. (4)

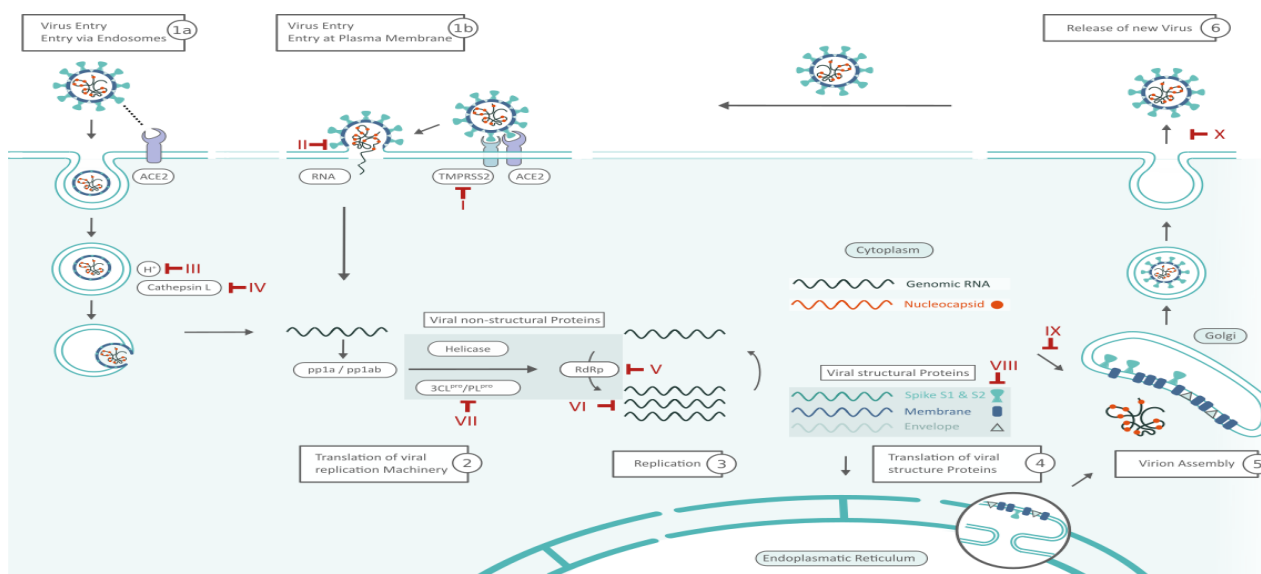


Figure : Cycle de répllication du SRAS-CoV-2 (4)

N°	Cible candidate	Rôle dans l'infection virale	Les médicaments candidats
(I)	TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2)	Famille des sérines protéases transmembranaires II : une protéase produite par les cellules hôtes qui amorce la protéine S pour faciliter sa liaison à ACE2.	<ul style="list-style-type: none"> • Camostat
(II)	Protéine S - ACE2	Interaction de la protéine virale S avec son récepteur ACE2 sur les cellules hôtes et pénétration à l'intérieur par endocytose.	<ul style="list-style-type: none"> • Chloroquine • Hydroxychloroquine • Anticorps monoclonal humain recombinant • Emodine • Promazine • Griffithsine • Cepharanthine • Ergoloid • Hypericin • Arbidol
(III, IV)	Cathepsine L	Une cystéine protéase dépendante du pH active la protéine de pointe.	<ul style="list-style-type: none"> • Bafilomycine A1 • Chlorure d'ammonium
(V)	RdRp	une ARN polymérase dépendante de l'ARN pour répliquer le génome viral	<ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir • Galidesivir • Ribavirin • Favipiravir • Sofosbuvir • Penciclovir
(VI)	Voie de signalisation de la kinase	Réplication de l'ARN viral	<ul style="list-style-type: none"> • Saracatinib
(VII)	3CL-Pro (protéase de type 3C)	Une protéase pour la dégradation des polyprotéines virales pp1a et pp1ab en unités fonctionnelles comme l'hélicase ou le complexe réplique-transcriptase ARN (RdRp)	<ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir • Cinansérine • Flavonoïdes
(VII)	PL-Pro (protéase de type papaine)	Une protéase pour la dégradation des polyprotéines virales pp1a et pp1ab en unités fonctionnelles comme l'hélicase ou le complexe réplique-transcriptase ARN (RdRp)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarylheptanoïde
(IX)	Protéine N	Protéine N (nucléocapside) qui enveloppe et protège l'ARN viral (le code génétique du virus)	<ul style="list-style-type: none"> • Resvératrol
(X)	Libération de virions	Les virions sont libérés de la cellule infectée par exocytose et recherchent une autre cellule hôte.	<ul style="list-style-type: none"> • Oseltamivir

Référence :

- (1) Yu-Chuan Chang and al. Potential therapeutic agents for COVID-19 based on the analysis of protease and RNA polymerase docking. 17/02/2020.
- (2) Micholas Dean Smith and al. Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface. 11/03/2020.
- (3) Abdo A. Elfiky. Anti-VHC, inhibiteurs nucléotidique, réorientés contre COVID-19. mai 2020.
- (4) <https://www.antibodies-online.com/resources/18/5410/sars-cov-2-life-cycle-stages-and-inhibition-targets/>.
- (5) <https://www.drugbank.ca/>.
- (6) Stefano Rensi and al. Homology modeling of TMPRSS2 yields candidate drugs that may inhibit entry of SARS-CoV-2 into human cells. 20/03/2020.
- (7) Lei Zhang, Yunhui Liu. Potential interventions for novel coronavirus in China : A systematic review. 04/02/2020.

Le DOCKING


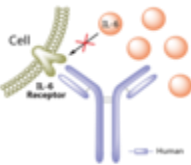
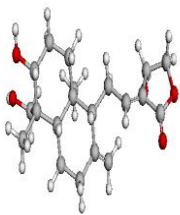
2. EN PHASE INFLAMMATOIRE DU COVID-19

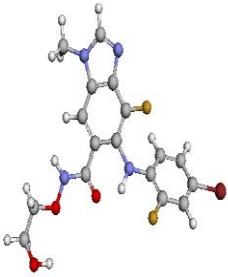
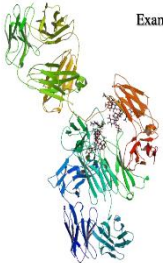
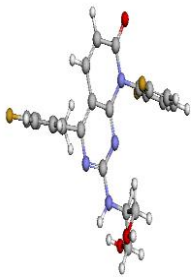
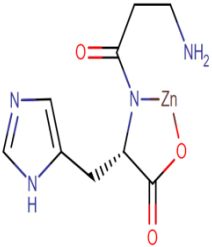
Belahcene.S ;Bentaouef.H ;Boussebat.A

Étant donné que la pathogénicité du COVID-19 reste toujours pas assez claire, aucune thérapeutique efficace n'a été mise en évidence pour le moment. Néanmoins, des taux plasmatiques élevés de plusieurs cytokines :IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, IP10 (interferon gamma inducible protein), MCP1 (monocyte chemo attractant protein), MIP1A (macrophage inflammatory protein) et TNF-alpha ont été constatés chez des patients admis au niveau de l'unité des soins intensifs (1). En fait, cette hypercytokinémie correspond au profil pro-inflammatoire du syndrome lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire et qui est proportionnellement lié à la gravité de la maladie du COVID-19. Le lien entre ces médiateurs pro- inflammatoires et la sévérité de la maladie (précisément dans le cadre de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui est la cause majeure de mortalité en cas du COVID 19) a poussé les chercheurs de considérer ces cytokines comme des potentielles cibles des thérapeutiques anti-covid19(2).

Dans ce sens, notre équipe de recherche a réalisé une analyse originale : le Docking ; en utilisant la base de données **Drugbank** ; des différentes molécules pharmacologiques qui ont comme cible : les cytokines. Cependant, la majorité des revues de la littérature étaient en faveur de considérer que les 2 cytokines : IL6 et TNF alpha sont les plus incriminées dans le cadre du covid19, alors on a centralisé notre criblage sur ces deux.

D'abord, l'IL6 qui a été suggéré par plusieurs revues (vue son effet crucial dans la cascade inflammatoire) comme étant une cible potentielle dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë liée au covid19(1). Voici un tableau qui représente les différentes molécules pharmacologiques actives sur cette cible :

Cible	Molécule	Structure	Mécanisme d'action	Exploitation dans le COVID19	Disponibilité en Algérie
La sous unité alpha de récepteur de l'IL6	<p>Tocilizumab :</p> <p>anti corps monoclonal humanisé de la sous unité alpha du récepteur de l'IL6</p>		<p>Par sa liaison spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6. Il inhibe la transmission du signal médié par ces récepteurs</p>	Oui (1)	
	<p>Sarilumab :</p> <p>un anticorps humain monoclonal IgG1 anti-IL-6R</p>		<p>Par sa liaison à la fois aux récepteurs membranaires et solubles de l'IL-6, il bloque les cascades de signalisation de l'IL</p>	Non	NON
L'interleukine 6	<p>Ginseng : est présenté comme un adaptogène, anticarcinogène et antioxydant.</p>		<p>-Antagoniste du récepteur de l'IL-6.</p> <p>-Inhibiteur de la <u>prostaglandine G / H synthase</u> 2.</p> <p>-Agoniste des <u>récepteurs d'hydrocarbures</u>.</p>	Exploité en médecine traditionnelle chinoise.	oui
	<p>Andrographolide : est un produit botanique extrait d'une herbe qui se produit naturellement en Chine. Il est utilisé pour le trt des infections des voies respiratoires supérieures et d'autres maladies inflammatoires et infectieuses.</p>		<p>Il agit sur plusieurs cibles cellulaires dans les voies de transduction du signal inflammatoire, entraînant une suppression de l'expression des cytokines inflammatoires, notamment le TNF-α, l'IL-1β et l'IL-6.</p>	non	non

	<p>Binimetinib : Le binimétinib est un inhibiteur de MEK. MEK est une enzyme qui régule la biosynthèse des cytokines inflammatoires TNF, IL-6 et IL-1.</p>		<p>Inhibition de la prolifération des cellules tumorales et à une inhibition de la production de diverses cytokines inflammatoires, notamment l'interleukine-1, -6 et le facteur de nécrose tumorale.</p>	<p>NON</p>	<p>NON</p>
	<p>Siltuximab : un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG1-kappa dirigé contre l'IL-6</p>	 <p>Example</p>	<p>Le siltuximab se complexe avec l'IL-6 humaine et empêche la liaison aux récepteurs IL-6 solubles et liés à la membrane, inhibant ainsi la prolifération des lymphocytes.</p>	<p>OUI</p>	<p>NON</p>
	<p>Dilmapimod : Le dilmapimod est un inhibiteur de la MAP-kinase p38 qui a des utilisations potentielles dans des conditions inflammatoires telles que la PR (polyarthrite rhumatoïde).</p>		<p>inhibition de la production de diverses cytokines inflammatoires, notamment l'interleukine-6.</p>	<p>NON</p>	<p>NON</p>
	<p>Polaprezinc : est une forme chélatée de zinc et de L-carnosine. Il augmente l'expression de diverses enzymes antioxydantes</p>		<p>Ce médicament inhibe l'activité du facteur de transcription du facteur nucléaire-kappaB (NF-kB) et diminue l'expression de diverses cytokines inflammatoires, y compris l'interleukine (IL) 1beta, IL-6, IL-8 et le facteur de</p>	<p>NON</p>	<p>NON</p>

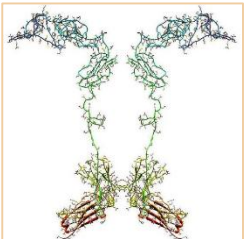

nécrose tumorale alpha (TNF- une).


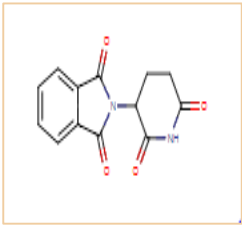
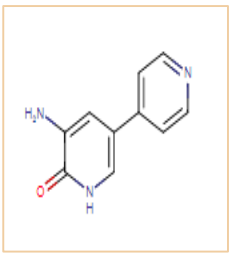
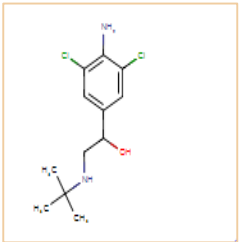
Tableau 1: les molécules pharmacologiques agissant sur le récepteur de l'IL6, selon l'analyse par Drugbank.

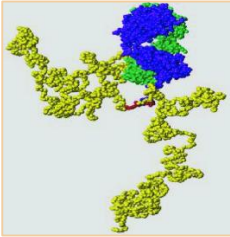
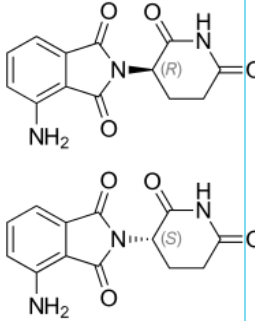
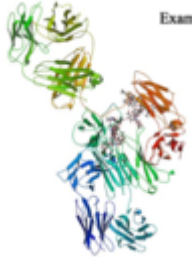
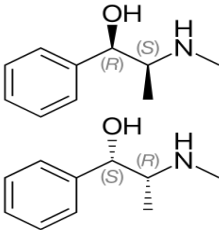
Quant au facteur de nécrose tumorale (TNF) qui est considéré comme un amplificateur de presque toutes les réactions inflammatoires aiguës, il est également présent dans le sang et les tissus pathologiques des patients atteints de COVID-19. Les chercheurs suggèrent d'évaluer l'efficacité du traitement anti-TNF dans le cadre d'améliorer le pronostic des patients en prévenant leur hospitalisation au niveau des soins intensifs.

Les chercheurs citent les preuves d'une inflammation aiguë et excessive chez les patients atteints de COVID-19 dont des

niveaux élevés de lymphocytes immuno-inflammatoires, de neutrophiles et de macrophages dans les tissus pulmonaires, et des niveaux élevés de cytokines ciblant l'endothélium vasculaire. S'il existe de nombreux médicaments candidats possible pour réduire l'inflammation dans COVID-19, les anticorps anti-TNF (infiximab, adalimumab) font partie des médicaments qui pourraient être efficaces et qui sont largement disponibles avec un profil de sécurité bien établi. Voici un tableau qui représente les différentes molécules pharmacologiques actives sur cette cible obtenues par le docking

Cible	Molécule	Structure	Mécanisme D'action	Exploitation Dans Covid 19	Disponibilité
Tumor necrosis factor TNFα	<p><u>Etanercept :</u></p> <p>un inhibiteur du TNFα.</p> <p>utilisé comme médicament antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM).</p>		<p>L'étanercept est une forme soluble dimère du récepteur p75 TNF qui peut se lier à deux molécules de TNF, les éliminant ainsi efficacement de la circulation.</p>	Non	Oui
	<p><u>Adalimumab :</u></p> <p>un anticorps monoclonal anti-TNFα à activité immunosuppressive.</p> <p>C'était le premier anticorps monoclonal entièrement humain approuvé par la FDA.</p>		<p>L'adalimumab se lie avec spécificité au TNF-α et inhibe son interaction avec les récepteurs TNF de surface cellulaire p55 et p75.</p> <p>L'adalimumab lyse également in vitro les cellules exprimant le facteur de nécrose tumorale en présence de complément.</p>	Oui(3)	Oui

<p><u>Infliximab :</u></p> <p>un anticorps monoclonal anti-TNFα à activité immunosuppressive.</p>		<p>L'infliximab est un anticorps monoclonal IgG1k qui se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF-α avec une affinité élevée pour perturber la signalisation en cascade pro-inflammatoire</p>	<p>Oui(4)</p>	<p>Oui</p>
<p><u>Thalidomide :</u></p> <p>présente une activité immunosuppressive et anti-angiogénique.</p>		<p>La thalidomide inhibe la libération du TNF-α à partir des monocytes et module l'action d'autres cytokines.</p>	<p>Oui(5)</p>	<p>Non</p>
<p><u>Amrinone :</u></p> <p>un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE3) et un suppresseur de la synthèse du TNF-α</p>		<p>L'amrinone supprime la synthèse du TNF-α dans les cellules mononucléaires humaines.</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>
<p><u>Clenbuterol :</u></p> <p>Un agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques, et un puissant inhibiteur de la production de TNF-α et d'IL-6</p>		<p>Le bêta-agoniste clenbutérol supprime très puissamment la libération induite par le LPS des cytokines pro-inflammatoires TNF-α et IL-6 à la fois in vitro et in vivo.</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>
<p><u>Certolizumab pegol :</u></p> <p>Le certolizumab pegol est un anticorps monoclonal pégylé</p>		<p>Le certolizumab agit en liant et en neutralisant les parties solubles et membranaires du TNF-α sans induire de cytotoxicité dépendante du complément ou des anticorps en raison de</p>	<p>Oui (6)</p>	<p>Non</p>

	<p>qui cible l'activation du TNF-α avec une affinité élevée inhibant ainsi le processus inflammatoire en aval.</p>		<p>l'absence de la région Fc.</p> <p>Une caractéristique supplémentaire du certolizumab pegol est qu'en raison de la présence de la PEGylation, il est distribué de manière plus significative dans les tissus inflammés par rapport à d'autres inhibiteurs du TNF-α tels que l' infliximab et l' adalimumab .</p>		
	<p>Pomalidomide : un analogue du thalidomide, est un agent antinéoplasique immunomodulateur .</p>		<p>inhibition directe de l'angiogenèse, la croissance des cellules myélomateuses et du TNF alpha</p> <p>Une stimulation de l'interféron gamma, de l'IL-2 et de l'IL-10 ainsi qu'une inhibition de l'IL-6</p>	<p>NON</p>	<p>OUI</p>
	<p>Golimumab : un anticorps monoclonal IgG1κ humain dérivé de l'immunisation de souris génétiquement modifiées avec du TNFα</p>	 <p style="text-align: center;">Example</p>	<p>inhibe le TNF α humain soluble et transmembranaire.</p>		
	<p>Epinephrine/adrénaline : hormone et un neurotransmetteur produite par les glandes surrénales utilisées comme médicament</p>		<p>Agoniste des récepteurs alpha et bêta-adrénergique</p>	<p>NON</p>	<p>OUI</p>

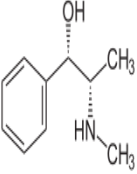
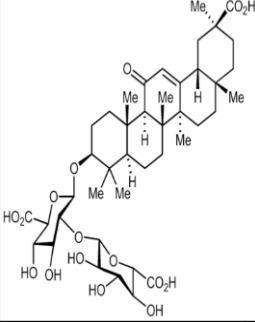
<p>Pseudoéphédrine : structurellement liée à l'éphédrine mais exerce un effet plus faible sur le système nerveux sympathique</p>		<p>Un <u>sympathomimétique</u> des <u>récepteurs</u> α-adrénergique. et β2 adrénergiques</p>	<p>NON</p>	<p>OUI</p>
<p>Acide glycyrrhizique : glycoside triterpénique avec de l'acide glycyrrhétinique qui possède un large éventail d'activités pharmacologiques et biologiques.</p>		<p>Anti inflammatoire</p>	<p>OUI</p>	<p>OUI</p>

Tableau2 : les molécules pharmacologiques agissant sur TNF alpha, selon l'analyse par Drugbank.

Références :

(1) Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, Balleyguier C, Besse B, Marabelle A, Netzer F, Merad M, Robert C, Barlesi F, Gachot B, Stoclin A, Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report, *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>.
 (2) Puja Mehta, Daniel F McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S Tattersall, Jessica J Manson. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *March 16, 2020* DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

(3) *BMJ* 2020 ; 368, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252> (Publié le 26 mars 2020)

(4) Preventing COVID-19-induced pneumonia with anti-cytokine therapy Giovanni Monteleone, Pier Carlo Sarzi-Puttini, Sandro Ardizzone, Published: April 06, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30092-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30092-8) PlumXMetrics.

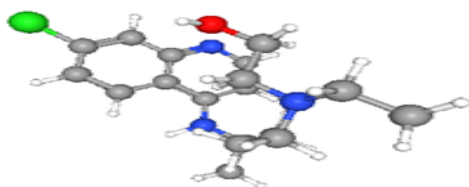
(5) Thalidomide Combined with Low-dose Glucocorticoid in the Treatment of COVID-19 Pneumonia, **Chengshui Chen** and all Version 1 : Approved: 26 February 2020 .

(6) COVID-19 et rupture d'inventaire de chloroquine et d'hydroxychloroquine. Québec : INESS ; 20 mars 2020. 16p.

L'hydroxychloroquine et pharmacophore

Tachma.A

L'hydroxychloroquine est un dérivé de la chloroquine qui est indiquée pour la prophylaxie du paludisme en l'absence de résistance à la chloroquine, le traitement du paludisme non compliqué le lupus érythémateux discoïde chronique, le lupus érythémateux aigu, la polyarthrite rhumatoïde et la polyarthrite rhumatoïde chronique. [1].



Dans une étude basée sur la modélisation pharmacophore, l'analyse quantitative des relations structure-activité et le criblage in silico révèlent de puissantes activités inhibitrices de la glycase synthase kinase-3 β pour l'hydroxychloroquine. [2]

Un modèle de pharmacophore QSAR tridimensionnel contient deux accepteurs de

liaison hydrogène (lipide) et deux caractéristiques hydrophobes (aromatiques), s'est révélé compatible à de nombreuses classes de médicaments antipaludiques bien connus, notamment les quinolines, les chalcones, les colorants à la rhodamine, les inhibiteurs de la kinase dépendante de la cycline Pfmrk, les inhibiteurs du paludisme FabH. et les inhibiteurs de la plasmepsine. Le pharmacophore a permis de rechercher de nouveaux candidats antipaludiques à partir de bases de données 3D multiconformateurs et a permis une synthèse conçue sur mesure de nouveaux analogues puissants [3].

Références

1. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00608> [consulté le 15 avril 2020]
2. (Mutasem O. Taha et col.) pharmacophore modeling quantitative structure –activity relationship analysis, and in silico screening.
3. Apurba K. Bhattacharjee Mark G. Hartell Daniel A. Nichols Rickey P. Hicks Benjamin Stanton John E. van Hamont Wilbur K. Milhous A superposition of the model structure researchGate

Traitements pharmacologiques du COVID

Chadli.S

Actuellement, il n'y a aucune preuve tirée d'essais cliniques randomisés selon laquelle un traitement potentiel améliore les résultats chez les patients suspects ou confirmés du covid19. Il n'y a pas de données d'essais cliniques appuyant un traitement prophylactique.

Cet article résume les preuves actuelles concernant les principaux traitements proposés, réutilisés ou expérimentaux pour le covid19 ainsi que l'expérience clinique actuelle et les directives du traitement pour ce nouveau coronavirus.

Virologie et cibles médicamenteuses

SARS -COV2 est un virus enveloppé d'ARN simple brin, cible les cellules à travers la protéine virale structurale (protéine S) protéine qui se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2). Après la liaison aux récepteurs des cellules hôtes le virus s'endosome pour pénétrer dans les cellules.

Une sérine protéase transmembranaire TMPRSS2 facilite l'entrée du virus dans les cellules via la protéine S. une fois à l'intérieur de la cellule des poly protéines virales sont synthétisées qui codent pour le complexe de réplique transcriptase. Le virus synthétise ensuite l'ARN via son ARN polymérase dépendant de l'ARN. Les protéines structurales sont synthétisées menant à l'achèvement de l'assemblage et la libération des particules virales.

Ces étapes du cycle de vie viral fournissent des cibles potentielles pour la pharmacothérapie. Les cibles médicamenteuses prometteuses comprennent les protéines non structurales (3 chymotrypsin-like protease, papain like protease, RNA dependent RNA polymerase), d'autres cibles médicamenteuses comprennent les voies d'entrée virale et de régulation immunitaire (figure).

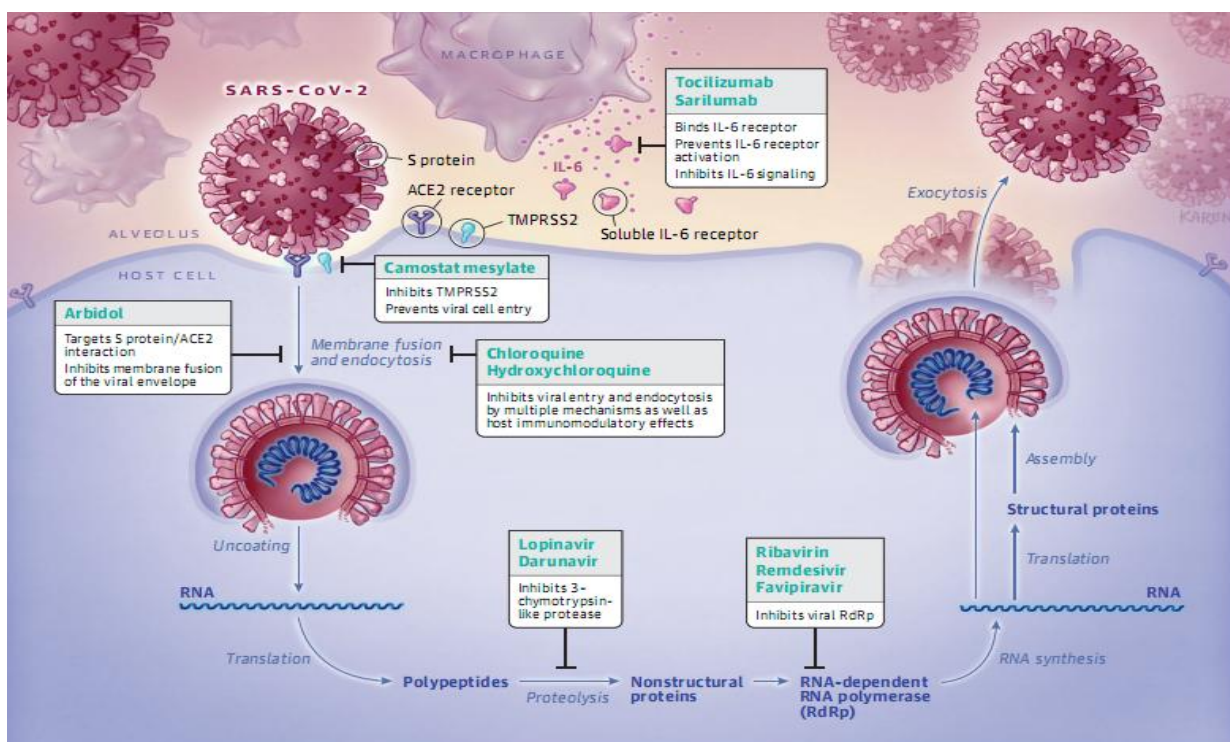


Figure : cycle de vie viral et cibles médicamenteuses potentielles

Pharmacovigilance

HYDROXYCHLOROQUINE DANS LE MONDE

Haouatti.F

L'hydroxychloroquine, un dérivé moins toxique de la chloroquine, est actuellement utilisées en dehors du périmètre de leur AMM (autorisation de mise sur le marché) pour soigner des patients covid-19. Une utilisation prolongée et un surdosage peuvent encore provoquer un ennui. Les effets indésirables déclarés sont ceux mentionnés dans les AMM (hépatotoxicité, néphrotoxicité, atteintes rétinienne ou troubles cardiovasculaires) [1,2].

Concernant l'incidence de survenue, les données sont en faveur d'une augmentation potentielle du risque d'effets indésirables chez les malades du COVID-19. Selon une enquête complémentaire ciblant les effets indésirables cardiaques, les déclarations d'événement cardiovasculaire concernent majoritairement l'hydroxychloroquine (43 cas sur 53), seule ou associée à un autre médicament (notamment l'azithromycine) [1]. Plusieurs études sont en cours en vue d'approfondir les connaissances sur l'innocuité de l'hydroxychloroquine (tableau).

	Type d'étude (N= nombre des patients)	Traitement	Dure	Effets indésirables (n/N)	Mortalité (n/N)
Gautret et col	Prospective non randomisée (N=42)	HC (200mg/8h) seul (N=14) ou avec l'azithromycine (500mg en J1, 250mg en J2 et J5 ; N=6)	10 jours	Non Rapporté	0/36
Gautret et col	Prospective, observationnelle (N=80)	HC (200mg/8h) avec l'azithromycine (500mg en J1, 250mg en J2 et J5)	10 jours	7/80	1/80
Chen et col	Essai contrôlé randomisé (N=30)	HC (200mg/12h)	7 jours	4/15	0/30
Chen et col	Essai contrôlé randomisé (N=62)	HC (200mg/12h)	5 jours	2/31	0/62
Molina et col	Prospective, observationnelle (N=11)	HC (200mg/8h) avec l'azithromycine (500mg en J1, 250mg en J2 et J5)	10 jours	1/11	1/11

Tableau : Etudes Cliniques De L'hydroxychloroquine Chez Les Patients De COVID-19 [3].

L'hydroxychloroquine peut induire un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe chez les individus sensibles. Ce ne sont pas tous les patients présentant une prolongation du sagement QT induite par le médicament développera le torsade de pointe. Cet effet secondaire est rare, mais l'association à d'autres médicaments tels que

l'azithromycine pourrait amplifier ce risque. En général l'ECG est recommandé pour mesurer l'intervalle QT de tous les patients covid-19 hospitalisés, avant de commencer le traitement par L'hydroxychloroquine [4]. Ces considérations justifient la nécessité absolue d'une surveillance de la sécurité de l'hydroxychloroquine auprès des patients covid-19.

Références

- 1- https://www.vidal.fr/actualites/24741/covid_19_premieres_donnees_de_pharmacovigilance_pour_l_hydroxychloroquine_et_lopinavir_ritonavir/ [consulté le 19 avril 2020].
- 2- Lieu J, et col. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discovery.2020; 6:1-4.
- 3- Taccone F S, Julie Gorham J, Vincent J L. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. Lancet Respir Med 2020.
- 4- Kapoor A, et col. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society, Indian Pacing and Electrophysiology Journal 2020.

Pharmacovigilance

HYDROXYCHLOROQUINE EN ALGERIE

Khaldi.M

En Algérie, le ministère de la Communication a indiqué que l'Algérie a adopté un protocole thérapeutique, la "Chloroquine", pour faire face au coronavirus. Il faut bien reconnaître que la Chloroquine donne vraiment des résultats prometteurs contre le coronavirus Covid 19 en augmentant les capacités immunitaires de l'individu.

Les premières évaluations des patients traités par l'hydroxychloroquine et les antirétroviraux dès le 23 mars dernier semblent satisfaisantes. Le traitement en question initié dans des pays, tels que la Chine et la France a suscité un tollé au sein de la communauté scientifique française notamment. La preuve scientifique quant à l'efficacité de ce produit antipaludéen, qui existe depuis 80 ans, n'est pas prouvée, selon certains experts.

Le débat sera tranché la semaine prochaine avec les résultats de l'essai clinique

européen Discovrey, où cinq médicaments (antirétroviraux et la chloroquine) ont été testés sur 3200 patients, dont 800 Français. En Algérie, la question a été débattue entre les experts, au début du mois de mars, et la décision de prescrire la chloroquine a été prise et le protocole établi.

Premier établissement hospitalier à prescrire de l'hydroxychloroquine après l'approbation du protocole thérapeutique par le Conseil scientifique de suivi et d'évolution du Covid-19 le 23 mars dernier, l'hôpital El Kettar enregistre les premiers patients guéris du Covid-19 après avoir été traités à la chloroquine et aux antirétroviraux associés à un antibactérien.

Ainsi, 17 patients ont quitté l'hôpital entre jeudi et vendredi, selon le Pr Nassima Achour, chef de service infectiologie. «Ces patients, dont la tranche d'âge varie entre 40 à 60 ans, ont très bien répondu au traitement de l'hydroxychloroquine étalé sur 10 jours.

Leur état s'est progressivement stabilisé et ils n'ont présenté aucun effet secondaire»,
A jour ; aucune notification d'effets secondaires au Protocole national n'a été signalé sur le site du Centre National de Pharmacovigilance et Matérovigilance CNPM.

Références

1. https://www.lemaghreb.dz/?page=detail_actualite&rubrique=Nation&id=99521
2. <https://www.elwatan.com/edition/actualite/premiers-patients-traites-a-la-chloroquine-des-resultats-encourageants-05-04-2020>
3. <http://www.sante.gov.dz/carte>

Pharmacovigilance

LES EFFETS INDESIRABLES CARDIAQUES DE L'ASSOCIATION DE L'HYDROXYCHLOROQUINE AVEC L'AZITHROMYCINE

Tifjenjar.I

L'association d'hydroxychloroquine, un antipaludique ayant des effets immunodépresseurs, avec l'azithromycine, un antibiotique macrolide, est un traitement en cours d'évaluation chez des patients atteints de covid-19. Au 15 avril 2020, il n'y a pas de preuves d'une efficacité clinique de cette association dans cette situation.

Les profils d'effets indésirables de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine font prévoir que leur association augmente les risques de troubles graves du rythme cardiaque. De plus en plus de données cliniques le confirment. Une équipe à New York a étudié les données électrocardiographiques d'une série de 84 patients hospitalisés pour un covid-19 et traités par l'association hydroxychloroquine + azithromycine. Sous traitement, un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme dépassant 500 millisecondes a été constaté chez 11 % des patients, un seuil à partir duquel le risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes est particulièrement élevé.

Une étude de pharmacoépidémiologie a été menée sur des bases de données internationales afin d'estimer le risque cardiovasculaire lié à l'utilisation de l'association hydroxychloroquine + azithromycine, hors du contexte de covid-19. Cette étude a porté sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dont l'hydroxychloroquine est parfois un traitement. Environ 956 000 patients traités par

hydroxychloroquine ont été comparés à 310 000 patients traités par sulfasalazine, un autre immunodépresseur faible utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Les événements cardiovasculaires survenus dans une période de 30 jours à partir de la prise concomitante d'un antibiotique, azithromycine ou amoxicilline, ont été analysés. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative de risque cardiovasculaire chez les patients traités par hydroxychloroquine et ceux traités par sulfasalazine. L'ajout de l'azithromycine a été associé à un risque de mort cardiovasculaire 2 fois plus grand que l'ajout d'amoxicilline.

Par ailleurs, l'Agence française du médicament (ANSM) a diligenté deux enquêtes de pharmacovigilance concernant les médicaments utilisés chez les patients atteints de covid-19, en dehors des essais cliniques. Une de ces enquêtes, menée par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Dijon, porte sur l'ensemble des effets indésirables déclarés en France par les professionnels de santé. Au 10 avril 2020 ont été recensés 82 effets indésirables graves, dont 4 morts rapportées en lien avec des médicaments utilisés chez des patients atteints de covid-19. L'autre enquête, menée par le CRPV de Nice, porte plus spécifiquement sur les effets indésirables cardiovasculaires rapportés à des traitements du covid-19. 53 cas d'effets indésirables cardiaques ont ainsi été analysés, dont 43 cas rapportés à l'hydroxychloroquine, seule ou en association

(notamment avec l'azithromycine) : 7 cas de mort subites (dont 3 réanimés avec succès), une dizaine de troubles du rythme électrocardiographiques ou symptômes cardiaques à type de syncopes, et des troubles de la conduction dont des allongements de l'intervalle QT, d'évolution favorable après arrêt du traitement. L'ANSM a conclu qu'étant donné l'importance de la sous-déclaration dans un contexte de grande activité des équipes soignantes hospitalières, ces cas repérés « constituent un signal important ».

Un arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire après allongement de l'intervalle QT sous l'effet de la prise d'hydroxychloroquine après quelques jours d'azithromycine a été signalé

par l'Institute for Safe Medication Practices étatsunien. La patiente a été réanimée avec succès.

Au 15 avril 2020, on ne connaît pas encore de traitement qui réduit le risque d'évolution vers un covid-19 grave. Exposer les patients à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine augmente le risque d'effets indésirables cardiaques graves.

Références:

- Prescrire.org. Des nouvelles données sur les effets indésirables cardiaques de l'association de l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine. [En ligne] Consulté le 19 Avril 2020. - <https://www.prescrire.org/fr/203/1845/58634/0/PositionDetails.aspx>

Pharmacovigilance

LES MEDICAMENTS ANTITUSSIFS DANS LE COVID

Derbale.f

Dans le contexte actuel de pandémie de COVID-19, l'ANSM (note d'information du 17/04/2020) souhaite rappeler le risque potentiel de réactions allergiques croisées entre la pholcodine, utilisée dans des sirops antitussifs, et les curares (agents bloquants neuromusculaires), utilisés dans les services d'anesthésie / réanimation.

Depuis 2009, la pholcodine utilisée comme principe actif dans les sirops contre la toux fait l'objet de discussions sur son potentiel risque d'allergie croisée avec les agents myorelaxants de type curare. En effet, des cas de réactions allergiques aux curares après utilisation de pholcodine, rares mais graves (chocs anaphylactiques), ont été rapportés.

L'ANSM a parallèlement demandé la réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque de la pholcodine. Après l'analyse des données de sécurité et d'efficacité, l'agence européenne du médicament (EMA) s'est prononcée en 2012 en faveur d'un bénéfice-risque favorable de la pholcodine dans ses indications antitussives.

Dans le contexte actuel de pandémie de COVID-19, il convient donc, par mesure de précaution, de ne pas prescrire de spécialité à base de pholcodine dans le traitement des symptômes de la toux, ceci afin de réduire le risque de réaction allergique croisée en cas d'évolution vers une forme grave de COVID-19 nécessitant l'admission du patient en service de réanimation.

- BIOCALYPTOL sirop
- DENORAL ADULTES sirop
- DENORAL ENFANTS sirop
- POLERY ENFANTS sirop
- RHINATHIOL AD TOUX SECHE sirop
- TUSSO RHINATHIOL TOUX SECHE ENFANT sirop

Il est par ailleurs recommandé aux patients de ne pas utiliser, dans le contexte actuel, de médicament à base de pholcodine en cas de toux, et plus généralement d'éviter de s'automédiquer devant tout symptôme évocateur d'une infection COVID-19 : si vous avez de la toux, associée à de la fièvre, des difficultés respiratoires, des douleurs musculaires, une

perte de goût et/ou d'odorat, contactez votre médecin.

Illustration : Les sirops antitussifs à base de pholcodine ne doivent pas être utilisés en cas de toux sèche pendant la période d'épidémie de COVID-19

Figure : Médicaments contenant de la pholcodine (seuls ou en association) et commercialisés en Algérie

Références

1. ANSM Médicaments antitussifs à base de pholcodine et risque de réaction allergique aux curares dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 - Point d'Information 17/04/2020
2. Vidal.fr

Maladies Chroniques & COVID

HYPERTENDUS SOUS IEC OU ARAI DANS LE COVID

Amarni.M

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires présentent un risque accru de développer une forme plus sévère en COVID-19. Bien que les manifestations cliniques de COVID-19 soient dominées par des symptômes respiratoires, certains patients peuvent également présenter des complications cardiovasculaires.

SRAA et ACE2

Le SRAA peut être divisé en un système « activateur » représenté par la voie classique et historique angiotensinell / ACE1 / AT1R / aldostérone et par un système « inhibiteur » représenté par la voie angiotensine [1-7]/ ACE2 / MasR, cette dernière voie étant en mesure à la fois de dégrader l'angiotensine II et de s'opposer à ses effets.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) est une protéine (carboxypeptidase) homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE1). L'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine et agit comme une protéine de clairance de l'angiotensine II (angiotensine [1-8], peptide actif, avec effet vasoconstricteur, pro-fibrosant, pro-inflammatoire et stimulant la sécrétion d'aldostérone via une fixation sur le récepteur AT1) en la convertissant en angiotensine [1-7] qui est un peptide actif mais ayant des propriétés opposées à celles de l'angiotensine II. L'ACE2 convertit également l'angiotensine 1 (angiotensine [1-10]) en angiotensine [1-9] dont le rôle est inconnu et qui sera elle-même convertie en angiotensine [1-7] par l'ACE1.

La clairance de l'angiotensine II est également assurée par une aminopeptidase qui convertit l'angiotensine II en angiotensine III qui est à l'origine d'une vasodilatation, d'une augmentation de la natriurèse et de la bradykinine via une fixation préférentielle sur les récepteurs AT2 en lien avec une affinité 30 fois plus élevée pour les récepteurs AT2 en comparaison aux récepteurs AT1.

ACE2 semble être exprimée par les cellules de divers organes incluant, entre autres, le cœur, les reins, les vaisseaux, le tractus digestif, les testicules, la sphère ORL et les poumons.

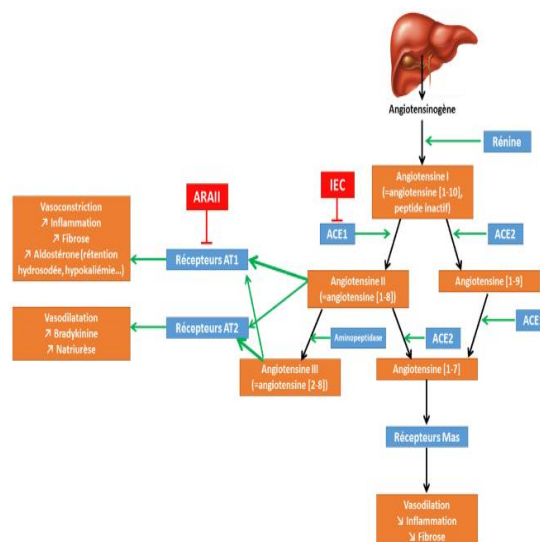


Figure1 : vue générale du SRAA en situation physiologique (1)

COVID19 et ACE2 :

Pour qu'un coronavirus puisse entrer dans une cellule et l'infecter, il faut que celui-ci (par l'intermédiaire de ses protéines de spicule) reconnaisse un récepteur (protéines, lipides, carbohydrates) présent au niveau de la cellule. L'ACE2 semble être la porte d'entrée du COVID-19 dans l'organisme humain et agirait donc comme récepteur au COVID-19.

Certaines études animales ont retrouvé une corrélation positive entre le niveau d'expression d'ACE2 et le risque de déclarer une infection à COVID-19. Ainsi, du fait de la fixation du COVID-19 sur ACE2, le virus entrainerait une diminution de l'activité d'ACE2, cette baisse d'activité ayant été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires d'organes induites par le COVID-19, en particulier pulmonaires.

Dans une étude rétrospective récente incluant 175 patients chinois infectés par le COVID-19 et nécessitant une hospitalisation, les auteurs ont observés que 62 % des patients présentaient une hypokaliémie. Les auteurs expliquent cette hypokaliémie par une modification de la voie de clairance de l'angiotensine II avec un déplacement de la balance ACE1/ACE2 (diminution de l'activité ACE2 causée par la COVID-19), en faveur de

l'ACE1 favorisant ainsi la synthèse d'aldostérone et la survenue d'une hypokaliémie.

Au total, il est clair qu'ACE2 et en particulier le niveau d'expression d'ACE2 semble jouer un rôle primordial dans l'infection à COVID-19. Cependant, son rôle exact semble complexe avec potentiellement un rôle délétère lors de la phase de contamination virale puis servant de récepteur au COVID-19 (et niveau de sévérité corrélé au niveau d'expression d'ACE2) et à la fois un rôle bénéfique lors de la phase de lésions tissulaires inflammatoires causées par le COVID-19. Beaucoup de questions restent donc sans réponse actuellement, il n'existe pas d'activateur ou d'inhibiteur pharmacologique d'ACE2 utilisable chez l'Homme à ce jour. Certaines équipes ont proposé l'administration d'ACE2 sans que l'on puisse en tirer des résultats définitifs à ce jour.

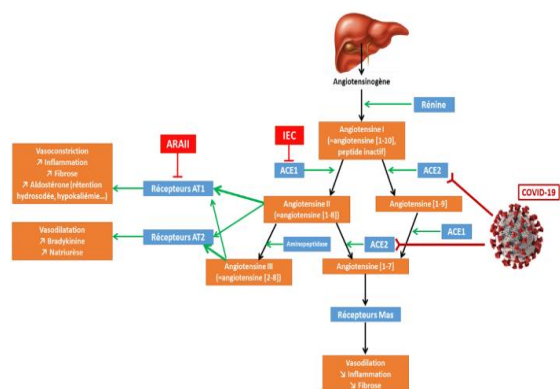


Figure 2 : vue générale du SRAA en cas d'infection par COVID-19 (1)

IEC-ARAII et COVID-19 :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC, comme les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ARAII, sont prescrits très couramment dans le traitement de fond de certaines maladies cardiovasculaires chroniques incluant l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et la néphropathie diabétique.

Des modèles animaux non infectés par le COVID-19 se sont intéressés à l'impact des traitements par IEC ou par ARAII sur le niveau d'expression d'ACE2 et ont retrouvé une augmentation de l'expression tissulaire de l'ACE2, en particulier au niveau cardiaque. Ces données retrouvées chez l'animal non pas actuellement étaient confirmées chez l'Homme sain (non infecté par le COVID-19).

Certaines équipes suggèrent que l'augmentation des niveaux d'expression d'angiotensine II serait à l'origine d'une réponse « compensatrice » à l'origine d'une

augmentation du niveau d'expression d'ACE2 et que par conséquent, chez l'Homme, seuls les ARAII pourraient induire cette élévation d'ACE2 (les IEC ne seraient pas associés à une élévation du niveau d'expression d'ACE2 du fait de l'inhibition de la synthèse d'angiotensine II). De même, les ARAII, en bloquant les récepteurs AT1 pourraient également favoriser la clairance de l'angiotensine II en angiotensine III et ainsi favoriser les effets bénéfiques en lien avec l'activation des récepteurs AT2

Il faut par ailleurs souligner que les maladies cardiovasculaires elles-mêmes, en particulier l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle et le diabète, sont également associées à une augmentation de l'expression d'ACE2 dans des modèles animaux non infectés par le COVID-19 et ce indépendamment d'une prise d'IEC/ARAII.

Une étude rétrospective réalisée en Chine sur 1128 patient adulte hypertendus et atteint le COVID-19, dont 188 sous IEC/ARAII a montré un faible taux de mortalité chez les patients sous IEC/ARAII (2).

À ce jour, l'impact (bénéfique/délétère) des IEC/ARAII sur l'infection à COVID-19 chez l'Homme reste donc inconnu.

Recommandations :

Déclaration de la Société européenne d'hypertension (ESH) sur l'hypertension, concernant les bloqueurs du système Rénine Angiotensine et la maladie COVID-19 (3):

Il n'existe actuellement aucune preuve claire que l'hypertension en soi soit associée à un risque accru d'infection par COVID-19. Par conséquent, les patients souffrant d'hypertension doivent appliquer les mêmes précautions que les sujets de la même catégorie d'âge et avec le même profil de comorbidités.

- Chez les patients stables présentant des infections à COVID-19 ou à risque d'infection à COVID-19, le traitement par bloqueurs du système rénine angiotensine (IEC et les ARAII) doit être exécuté conformément aux recommandations des lignes directrices ESC / ESH 2018
- Les données actuellement disponibles sur les infections à COVID-19 ne soutiennent pas une utilisation différentielle des IEC par rapport aux sartans chez les patients atteints de la maladie COVID-19.

- Néanmoins, chez les patients atteints de COVID-19 présentant des symptômes sévères ou une septicémie, les bloqueurs du système rénine angiotensine et autres médicaments antihypertenseurs peuvent être utilisés ou arrêtés au cas par cas, en tenant compte des directives actuelles.

Conclusion :

Ces préoccupations théoriques entre ACE2, médicaments IEC/ARAI et le COVID-19 méritent des recherches beaucoup plus détaillées et dédiées. Il semble maintenant admis qu'ACE2 est la porte d'entrée du COVID-19 et on peut donc légitimement se poser la question de cibler pharmacologiquement ACE2 (diminuer son expression tissulaire, en particulier pulmonaire ?) dans l'optique d'une prévention des infections à COVID-19 ou d'une diminution de la sévérité en cas d'infection déjà

contractée. A l'inverse, une fois l'infection contractée, favoriser la voie angiotensine [1-7]/ACE2/MasR par rapport à la voie angiotensine II/ACE/AT1R/aldostérone par une activation d'ACE2 et/ou une inhibition des effets de l'angiotensine II, pourrait représenter une cible pharmacologique et thérapeutique potentielle.

Reference :

1. Anne-Claire N.ACE2, IEC/ARAI et infection à COVID-19.THERAPIES.N°1
2. Circulation research. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19
3. ESH. Déclaration de la Société européenne d'hypertension sur le COVID-19 daté du 12/03/2020.disponible sur : <http://www.sfhta.eu/?p=6670>

Maladies Chroniques & COVID

DIABETE DANS LE COVID

Bekhtaoui.S

Les patients diabétiques possèdent des facteurs de risque qui peuvent les rendre susceptibles de développer une infection covid-19 grave et fatale. D'une part La compagne surviving sepsis recommande dans certaines situations spécifiques d'utiliser les corticoïdes avec la ventilation mécanique, ce qui conduit à l'hyperglycémie chez les diabétiques et les non diabétiques par conséquent il faudra surveiller rigoureusement la glycémie pour maintenir l'euglycémie (1). D'autre part l'hospitalisation de ses patients nécessite de nombreux test de glycémie effectués par les infirmiers, pour minimiser le contact, un système de surveillance de glucose en continu (SGC) a été établi mais qui est toujours en cours d'essai (2). Par ailleurs les patients COVID-19 mis en quarantaine, plus de 50 hôpitaux américains utilisent la télémedecine, un système qui permet à ces patients de consulter leurs médecins depuis leur domicile ce qui améliore le control de leur glycémie (3).

Dans les cas des patients diabétique et hypertendus ; un article de Lancet a déclaré que le traitement avec les classes thérapeutiques ARA-II et IEC augmente le risque de développer une infection covid-19 grave et mortelle (4). De ce fait de nombreux médecins ont choisi d'arrêter le traitement par ces classes thérapeutiques malgré la recommandation formelle de maintenir le traitement émis par la société européenne de cardiologie (ESC) et l'American society of cardiologie (ASC) [5,6].

Référence :

- 1- Alhazzani W, Møller MH, Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. [Epub ahead of print]
- 2- Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. Diabetes Care. 2018 Aug;41(8):1579-1589. doi: 10.2337/dci18-0002. Epub 2018 Jun 23.
- 3- Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 11. doi: 10.1056/NEJMp2003539. [Epub ahead of print]

- 4- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 Mar 11. pii: S2213- 2600(20)30116-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print]
- 5- [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/positionstatement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/positionstatement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
- 6- Vaduganathan M, Vardeny O. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMs2005760. [Epub ahead of print]

Maladies Chroniques & COVID

ASTHME DANS LE COVID

Amrani.A

Il est bien établi que les infections virales des voies respiratoires sont associées à des exacerbations de l'asthme. Plusieurs types de virus, tels que le rhinovirus (RV) et le virus respiratoire syncytial (RSV) ont été impliqués, alors que pour le coronavirus, il existe un consensus sur le fait qu'un état d'hypersensibilité, une prédisposition génétique, une réponse antivirale déficiente, une altération de la fonction des cellules immunitaires, des dommages à l'épithélium, à la cytokine et à la chimiokine peuvent contribuer à la promotion synergique de l'exacerbation des maladies allergiques par les allergènes et les virus, en particulier pour les allergies des voies respiratoires (1)

Selon le Haut Conseil de la Santé Publique, *tous les asthmatiques ne présentent pas le même risque face à cette maladie virale qu'est le Coronavirus*", le risque est moindre chez une personne atteinte d'un asthme léger bien contrôlé ne nécessitant pas un traitement de fond. Mais les personnes souffrant d'asthme chronique sévère ont un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie. (2)

Concrètement, le risque est augmenté chez :

- Un asthmatique sévère dont la maladie est mal contrôlée malgré un traitement optimal ;
- Un sujet, notamment âgé, atteint d'un asthme sévère et/ou qui s'est transformé en (BPCO).

Traitement : (3)

Tous les traitements de fond de l'asthme doivent être maintenus pendant la période de l'épidémie et adaptés pour que l'asthme soit parfaitement). Notamment, le traitement de fond par corticoïdes inhalés, éventuellement associé à d'autres molécules, doit être maintenu pendant la période de l'épidémie. Les corticoïdes inhalés n'exposent pas à un risque d'infection virale respiratoire plus sévère en général et d'infection par le SARS-CoV-2 sur les données disponibles. De même, les biothérapies commercialisées (omalizumab, mepolizumab, benralizumab) et en ATU (dupilumab) doivent être maintenues, en gardant le rythme des injections prescrit

La corticothérapie orale au long cours doit comme habituellement être maintenue à la dose minimale efficace pour contrôler l'asthme et doit être poursuivie si elle est nécessaire pour conserver un bon contrôle de l'asthme.

La corticothérapie systémique est le traitement de l'exacerbation d'asthme. Le retard à l'initiation peut être fatal. En cas d'exacerbation d'asthme fébrile, même avec suspicion d'infection par COVID19, il ne faut pas retarder l'administration des corticoïdes systémiques à la posologie habituelle (0.5 à 1 mg/kg), notamment de pas attendre un résultat de test diagnostique RT-PCR. La durée de traitement habituelle (5 jours) doit être maintenue même si l'infection par COVID-19 est confirmée. Les corticoïdes ne sont pas des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), molécules associées à des formes plus graves d'infection par COVID-19. L'utilisation des nébulisations peut augmenter la dissémination

du virus dans les aérosols et nécessite des précautions pour les soignants (lunettes, masque FFP2, surblouse) mais aussi pour l'entourage.

Le SRAS-Cov-2 est une grave menace pour une immense partie de la population mondiale. Les patients plus âgés, présentant des comorbidités telles que l'hypertension, le diabète, une maladie rénale, présentent un risque significativement plus élevé de mauvais résultats.

Il est compréhensible que les patients et les professionnels de la santé souffrant d'asthme ou de BPCO soient susceptibles d'être préoccupés par le risque d'être gravement touchés. Cependant, les données de la Chine et du Royaume-Uni n'indiquent pas que les patients atteints de BPCO ou d'asthme sous-

jacents ont une incidence accrue d'infection à coronavirus ou sont à risque de résultats indésirables importants. (1)

1: A. Srinivasan1 « DOES CONCURRENT EXISTENCE OF ASTHMA OR COPD AFFECTSUSCEPTIBILITY AND OUTCOMES TO NOVEL CORONA VIRUS INFECTIONS? British Association of Physicians of Indian Origin Vol 6; issue 1: May 2020

2:

<https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-asthme-allergies>

3: Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020 Feb 19.

Maladies Chroniques & COVID

BPCO DANS LE COVID

Charif.

Les personnes atteintes de BPCO courent les plus hauts risques

La maladie pulmonaire obstructive chronique est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité dans la pneumonie communautaire (PAC). Des altérations de la réponse inflammatoire locale / systémique, une immunité altérée de l'hôte, un déséquilibre du microbiome, une production persistante de mucus, des dommages structurels et l'utilisation de corticostéroïdes inhalés ont été supposées contribuer à ce risque. En ce qui concerne le COVID-19, les taux d'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, le récepteur hôte rapporté du virus responsable du COVID-19, ont été observés en augmentation chez les patients atteints de BPCO (*Wan et al 2020*).

Les Dernières Actualités

Selon les résultats d'une méta-analyse publiée dans une lettre à Respiratory Medicine (*Lippi G et al*) La BPCO est associée à un risque multiplié par 5 pour le COVID-19, Les auteurs de l'étude ont effectué une recherche électronique dans Medline, Scopus et Web of Science en utilisant les mots-clés «maladie pulmonaire obstructive chronique», «MPOC» ou «caractéristiques cliniques» et «coronavirus 2019», «COVID-19», «2019- nCoV »ou« SARS-CoV-2 »pour la documentation disponible de 2019 au 9 mars 2020.

Les recommandations

Société de pneumologie de langue française (SPLF) a émis des propositions concernant la

prise en charge des malades atteints de BPCO affectés par le COVID-19 :

- Il faut préférer les inhalateurs prêts à l'emploi, comme les aérosols-doseurs pressurisés et aérosols-doseurs de poudre, en raison des risques inhérents au nébuliseur d'aérosoliser le SARS-CoV-2 dans l'air ambiant.
- Si des aérosols par nébulisation doivent être utilisés, le soignant doit porter un masque FFP2 pendant la procédure et les 3 heures suivantes.
- utiliser l'oxygénothérapie pour maintenir une SpO₂ > 90 %
- en cas de détresse respiratoire aiguë, réaliser des gaz du sang à la recherche d'une acidose hypercapnique, auquel cas l'adjonction à l'oxygénothérapie d'une ventilation non invasive doit être discutée après concertation avec l'équipe de réanimation.
- si une ventilation non invasive est proposée, elle doit être réalisée avec un double circuit et masque sans fuite pour éviter la propagation du virus.

REFERENCES

Lippi G, Henry BM, Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19), Respiratory Medicine (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>.

Association France BPCO 2020-04-2020

H. Qiu, Z. Tong, P. Ma, M. Hu, Z. Peng, W. Wu, B. Du, China critical care clinical trials group (CCCCTG). Intensive care during the coronavirus epidemic, Intensive Care Med. (2020).

Ü. Toru, C. Ayada, O. Genç, S. Sahin, O. € Arik, I. Bulut, Serum levels of RAAS components in COPD [Internet] European Respiratory Society, Eur. Respir. J. (2015) [cited 2020 Mar 10]; 46 Available from: https://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/PA3970.

Y. Wan, J. Shang, R. Graham, R.S. Baric, F. Li, Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS [Internet] American Society for Microbiology Journals, J. Virol. (2020) [cited 2020 Mar 4]; Available from: <https://jvi.asm.org/content/early/2020/01/23/JVI.00127-20>.

Maladies Chroniques & COVID

INSUFFISANCES CARDIAQUE DANS LE COVID

SMAIL.A.

1. Traitement spécifique des cas de covid-19

Hydroxychloroquine cp 200 mg : à raison de 200 mg, 3 fois par jour pendant 10 jours en association avec :

Azithromycine cp 500 mg : à raison de 500 mg, 2 fois par jour pendant 5 jours **(1)**.

Ces deux médicaments sont connus par leur effet prolongeant le QT et augmentent le risque des arythmies et décès secondaire à leur administration seul ou concomitamment **(2)**.

Selon les recommandations du comité algérien quel que soit le niveau, les patients sont

hospitalisés dans les services d'infectiologie, de pneumologie, de médecine interne ou autres, le traitement est le même **(Hydroxychloroquine et Azithromycine)** mais il faut tout d'abord calculer ce score avant l'introduction de ce type de médicaments **(3) (4)**.

Cependant ce risque arythmique doit être pris en considération avec d'autres données :

➤ La durée du traitement est courte 05 à 10 j

Le risqué d'arythmie est. Minime par rapport aux bénéfices escomptés.

Plusieurs facteurs sont connus par le rôle majorant le risque arythmique (et de torsade de pointe) :

- Sexe féminin.
- Cardiopathie structural.
- Insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique.
- Syndrome de Qt long congénitale.
- Médicaments prolongeant le QT.
- Anomalie. Électrolytique. Notamment l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie.

2. Un score de risque arythmique de Tisdale

Est validé pour évaluer le risque de prolongation du Qt par les médicaments (3).

Facteurs de risque	Points
Age > 68 ans	1
Sexe féminin	1
Diurétiques de l'anse / Thiazidique ou Fludex	1
Kaliémie < 53.5 mEq/L	2
QTc > 450 ms	2
IDM récent	2
Plus de 02 médicaments prolongeant le QT	3
Sepsis	3
Insuffisance cardiaque	3
Un médicament prolongeant le QT	3
Score maximal	21

Score Tisdale ≤ 6 : faible risque de Prolongation du QT.

Score Tisdale 7-10 : Risque moyen de

Références

(1) : Note additive N 6/DGSSRH DU 06 avril 2020 RELATIVE AU TRAITEMENT SPECIFIQUE DES CAS DE COVID-19

(2) : société française de pharmacologie et thérapeutique <https://sfpt-fr.org/covid19>

(3) : DOCTEUR AHMED SELMANI Cardiologue.

(4) : traduction de l'article apparu le 29 mars 2020 sur le site l'American college of cardiology.

prolongation du QT.

Score Tisdale ≥ 11 : Haut risqué de prolongation du QT.

3. pharmacocinétique-interactions médicamenteuses

L'Hydroxychloroquine étant métabolisée par certaines isoformes du cytochrome P450 (CYP), notamment 3A4/5, 2D6 et 2C8, il existe une majoration du risque d'effet indésirable avec les médicaments inhibiteurs de ces CYP. Dans le contexte du COVID-19, une vigilance particulière doit être portée vis-à-vis d'autres anti-infectieux, comme l'association lopinavir/ritonavir, ce dernier étant un inhibiteur puissant du CYP3A (2).

4. Précautions d'emploi/Mises en garde

4.1 Insuffisance Cardiaque

a. Toute utilisation de l'association Plaquenil + Azithromycine doit prendre en considération le rapport bénéfices/risque (risque hypokaliémie).

b. Arrêter tous les médicaments qui peuvent allonger le QT notamment les macrolides quinolones neuroleptiques surtout les citalopram et Dompéridone (Motilium) (ne pas arrêter l'Azithromycine).

c. Faire un ECG de base ; un bilan rénal ; un bilan hépatique ; une Kaliémie et une magnésémie si c'est possible.

d. Evaluer le risque médicamenteux de prolongation du QT par le score de Tisdale.

e. Éliminer les contre-indications :

- Histoire connue d'un syndrome de QT long.
- Score de Tisdale > 11

f. Corriger la kaliémie et la magnésémie.

g. Surveiller et adapter les doses des médicaments qui peuvent entraîner des anomalies électrolytiques notamment les diurétiques.

h. Faire un plan de surveillance ECG adapté selon le cas.

i. Arrêt du traitement si tachycardie ventriculaire ou syncope.

j. Penser à réduire les doses avant d'arrêter Plaquenil/Azithromycine ou les deux.

- Ventricular arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19 Timothy F. Simpson, MD, pharmD, Richard J. Kovacs, MD, FACC.

- <http://www.acc.org/letest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azythromycin-treatment-for-covid-19>.

Actualités

Chimioprophylaxie du personnel médical

Tighazza.N.

Chloroquine-sulphate d'Hydroxychloroquine:

Le Conseil indien de la recherche médicale (ICMR) a recommandé l'utilisation de HCQS pour la prophylaxie de:

- Tous les travailleurs de la santé ceux qui sont impliqués dans la prise en charge des cas suspects ou confirmés de COVID-19: 400 mg deux fois par jour le jour 1, suivi par 400 mg une fois par semaine pendant 7 semaines; à prendre avec les repas.
- Les contacts asymptomatiques à domicile des cas confirmés en laboratoire peuvent être prescrits 400 mg deux fois par jour le jour 1, suivis de 400 mg une fois par semaine pendant les 3 prochaines semaines; à prendre avec les repas. Actuellement, les directives cliniques sur l'utilisation, le dosage ou la durée de l'hydroxychloroquine pour la prophylaxie ou le traitement de l'infection par le SRAS-CoV-2 font défaut aux CDC en raison de l'absence d'essais cliniques randomisés. De même, les directives cliniques de l'JHMI ne recommandent pas la prophylaxie pré ou post-exposition chez les personnes soupçonnées d'être exposées au SRAS-CoV-2.[1]

Précautions :

Les patients prenant ces médicaments doivent être fréquemment surveillés pour les paramètres hématologiques, les électrolytes sériques, la glycémie, les fonctions hépatique et rénale. Comme ces médicaments sont connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT, l'ECG de routine est essentiel avant de commencer ces médicaments. La co-administration d'autres médicaments connus pour provoquer un allongement du QT doit être évitée.[1]

Actuellement, il n'y a aucune recommandation d'utilisation d'agents

antiviraux pour la prophylaxie de COVID-19. [1]

Recommandation pour des mesures prophylactiques par **Chloroquine (CQ)** antiviral contre COVID-19:

- 1) CQ 8 mg / kg / jour pendant 3 jours dans les cas post-exposition mais asymptomatiques, idéalement prises dans les heures suivant une exposition virale. Il s'avère; sur la base de données in vitro; que le CQ significativement efficace même 5 heures après l'adsorption et l'infection virales (Vincent et al., 2005). [2]
- 2) 500 mg de CQ par jour à titre de prophylaxie chronique pour les personnes vivant dans les foyers ou zones endémiques à haut risque d'exposition, à réduire à 250 mg par jour après 30 jours jusqu'à ce que la menace d'infection soit atténuée. La dose réduite de 250 mg après 30 jours de traitement est justifiée sur la base de concentration accrue et cumulative dans les poumons et d'autres tissus organiques après des dosages au fil du temps. [2]

Référence

- 1- Sumita Agrawal, Akhil Dhanesh Goel, Nitesh Gupta ,Emerging prophylaxis strategies against COVID-19, Monaldi Archives for Chest Disease 2020; volume 90:1289, 31 March 2020.
- 2- Raymond Chang MD, Wei-Zen Sun MD ; **Repositioning chloroquine as an ideal antiviral prophylaxis against COVID-19 – Time is now ; publié le 17 March 2020.**

Actualités

VACCINATION CONTRE LE COVID

Ouddane.I

La séquence génétique du SARS-CoV-2, maladie apparue en novembre 2019, a été publiée le 11 janvier 2020. Ce résultat marqua le point de départ d'une intense activité internationale en recherche et développement visant la mise au point d'un vaccin contre la maladie. L'ampleur de l'impact humain et économique de la pandémie incite à accélérer les recherches sur les vaccins de nouvelle génération

La Cepi (*Coalition for epidemic preparedness innovations*) travaille avec les autorités sanitaires mondiales et les développeurs de vaccins pour soutenir les travaux contre le Covid-19. Ils ont comptabilisé 115 candidats vaccins, dont 78 sont confirmés comme actifs. Parmi eux, 73 sont actuellement en phase exploratoire ou préclinique. Les candidats les plus avancés sont récemment passés au stade du développement clinique, notamment l'ARNm-1273 de Moderna, l'Ad5-nCoV de CanSino Biologics, l'INO-4800 d'Inovio, ainsi que le LV-SMENP-DC et l'aAPC de l'institut médical de Shenzhen.

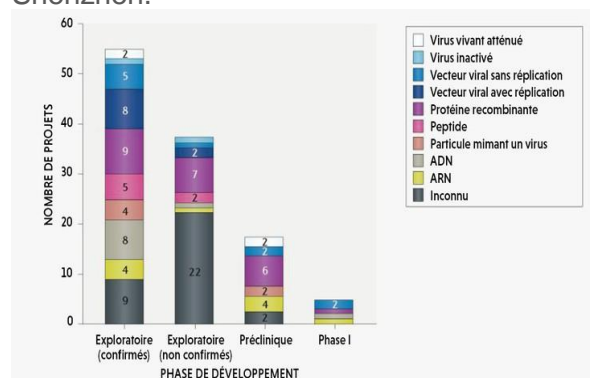


Figure : Les différents projets de vaccins contre le Covid-19, leur principe ainsi que leur état d'avancement.

Face au besoin de développer un vaccin en urgence contre l'infection par le virus SARS-CoV-2, le moment est opportun pour les technologies à ADN et à ARNm de montrer leurs atouts par rapport aux stratégies traditionnelles

Les techniques fondées sur l'ADN ou l'ARNm messager (ARNm) offrent une plus grande flexibilité et sont en outre plus rapides à mettre en œuvre. De fait, Moderna a démarré les essais cliniques de son vaccin à base d'ARNm (l'ARNm-1273), deux mois seulement après l'identification de la séquence. Cette rapidité de développement vient du fait que l'ADN et l'ARNm sont bien plus simples à produire que des protéines. Pour l'ARNm, une étape supplémentaire est nécessaire dans la mesure où il faut d'abord passer par de l'ADN avant de le produire. A l'inverse dans le cas des vaccins plus traditionnels - qui ont recours à des protéines recombinantes du virus, des virus inactivés ou des virus recombinants vivants, les produire nécessite plusieurs étapes industrielles lourdes.

En recevant de l'ADN ou de l'ARNm synthétisés, le patient vacciné produit lui-même la protéine virale contre laquelle le système immunitaire fabrique des anticorps. Actuellement, les candidats vaccins développés se concentrent sur la protéine S« Spike », du virus Sars-CoV-2 qui lui permet de s'accrocher aux cellules humaines. Dans le cas des vaccins à ADN, celui-ci est délivré dans le noyau de la cellule. De manière naturelle, il est ensuite transcrit en ARNm qui arrive dans le cytoplasme où il est traduit en protéine S. Dans le cas des vaccins à ARNm, celui-ci est délivré dans le cytoplasme et traduit directement en protéine.

Seulement, faire entrer des acides nucléiques (ARN ou ARNm) dans le cytoplasme ou le noyau d'une cellule n'est pas simple. Pour injecter de l'ADN dans le noyau, Inovio Therapeutics utilise une méthode d'électroporation baptisée Collectra : au niveau de l'injection, des aiguilles plantées dans le muscle ou le derme les soumettent à des impulsions électriques qui perturbent les membranes des cellules et permettent à l'ADN d'y entrer. De son côté, Moderna Therapeutics encapsule l'ARNm dans des petits assemblages lipidiques pour le faire entrer dans le cytoplasme grâce des endosomes qui permettent la traversée de la membrane cellulaire.

Pour éviter l'électroporation, M. Pitard indique travailler sur des « nanotaxis » : des assemblages chimiques qui permettent d'amener l'ADN jusqu'au noyau, que ce soit pour des vaccins ou d'autres traitements.

La Cepi a récemment lancé un appel à financement pour soutenir les efforts déployés pour concevoir un vaccin contre le Covid-19, guidé par trois impératifs : rapidité, facilité de fabrication et de déploiement à grande échelle, et accessibilité à tous ; afin d'avoir un programme mondial de vaccination apte à fournir de solides fondations pour faire face à d'éventuelles futures pandémies.

Référence :

Tung Thanh Le et col,nature reviews drug discovery , the COVID-19 vaccine development landscape , 09 ,04 ,2020 .

Xavier boivinet , veille technologie pour les professionnels de l'industrie , l'américain moderna therapeutics décroche près de 450 millions d'euros pour son vaccin anti covid-19 ,17.04 .2020 .

Xavier boivinet , veille technologie pour les professionnels de l'industrie , [Covid-19] Face à l'urgence, le moment de faire leurs preuves pour les vaccins à ADN et ARN messenger , 14 .04.2020

Actualités

IMMUNOTHERAPIE ET COVID

Smail.A.

L'immunothérapie est une méthode efficace pour lutter contre des infections virales similaires telles que le SRAS-CoV et le MERS-CoV. Ces méthodes comprennent plusieurs types de vaccins, des candidats anticorps monoclonaux, etc.

Selon les données du **tableau**, toutes les tentatives d'immunothérapie pour 2019-nCoV incluent jusqu'à présent un anticorps polyclonale par thérapie plasma, une hormone polypeptidique pour la maturation des cellules T, des immunoglobulines, une immunoadhésine ACE2 et un anticorps monoclonal contre l'interleukine-6. D'autres interventions telles que les vecteurs viraux, les nanoparticules, le virus entier inactivé et l'ADN en tant que vaccins et anticorps monoclonaux ont été utilisées pour le SRAS-CoV qui est prometteur pour une utilisation dans le 2019-nCoV.

Tableau : Principales caractéristiques des études incluses : potentiels d'immunothérapie

Traitement par	Type d'immunothérapie et traitement d'intervention	Accompagné d'un autre traitement	Nombre de patients traités Et résultats
Thérapie plasmatisque (plasma convalescent) (Spécifique pour COVID-19)	réponse immunitaire des anticorps polyclonaux (anticorps passif)	Traitement standard	300 personnes dans l'essai clinique COVID-19 <u>Résultats</u> Amélioration clinique
Immuno globuline (Spécifique pour COVID-19)	-	Traitement standard	80 personnes dans l'essai clinique COVID-19

			<u>Résultats</u>
			Amélioration clinique
Thymosine (Spécifique pour COVID-19)	Hormone polypeptidique pour la maturation des cellules T	Camrelizumab (inhibiteur du point de contrôle immunitaire anti-PD-1), traitement conventionnel	120 personnes dans l'essai clinique COVID-19 <u>Résultats</u> Score de blessure pulmonaire
Tocilizumab (Spécifique pour COVID-19)	anticorps monoclonal contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6R)	-	188 personnes dans l'essai clinique COVID-19 <u>Résultats</u> Taux de guérison
Anticorps spécifiques au SARS-CoV RBD (SRAS-CoV-2)	Vaccin <u>Traitement d'interventionn</u> eutralisation croisée SARS-CoV-2	-	- <u>Résultats</u> Test expérimental
lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et épitopes de cellules B (Spécifique pour COVID-19)	Vaccin	-	- Non testé

Domaine d'immunoglobuline Fc (Spécifique pour COVID-19)	Immunoadhésine ACE2	-	- Non testé
Vecteur viral	Vaccin <u>Traitement d'intervention</u> rAd5 codant pour la protéine S ou S1		
Vecteur viral et nanoparticule	Vaccin <u>Traitement d'intervention</u> MAN-CoV SNanoparticule		
ADN (MERS)	Vaccin <u>Traitement d'intervention</u> ADN codant pour la protéine S ou S1	-	- Non testé
Virus entier inactivé (MERS-CoV)	vaccin		
Nanoparticule			

	anticorps monoclonal		
CR3022 (SARS-CoV)	anticorps monoclonal <u>Traitement d'intervention</u> anticorps à réactivité croisée	seul ou en combinaison avec d'autres anticorps neutralisants (par exemple m396, CR3014)	- Non testé
Épitope à base de cellules T (Protéines SARS-CoV-2)	vaccin	-	- <u>Résultats</u> Uniquement sur le SRAS

Conclusion

L'immunothérapie est une intervention thérapeutique efficace contre le COVID-19 et les principales méthodes à cet égard, telles que l'utilisation d'immunoglobulines et la thérapie plasmatisée, ont amélioré les résultats cliniques chez les patients infectés par COVID-19.

Références

1. Zhang Q. Analyse des essais cliniques de la thérapie 2019-nCoV enregistrée en Chine. J Med Virol. 2020 [Google Scholar]
2. Tai W. Caractérisation du domaine de liaison aux récepteurs (RBD) du nouveau coronavirus 2019 : implication pour le développement de la protéine RBD en tant qu'inhibiteur d'attachement viral et vaccin. Immunologie cellulaire et moléculaire. 2020; 1–8. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
3. Zhang N. Progrès récents dans la détection des infections virales respiratoires chez l'homme. Journal of Medical Virology. 2020; 92 (4): 408-417. [PubMed] [Google Scholar]

Actualités

Une nouvelle étude montre que la télémedecine et l'hydroxychloroquine réduisent le besoin d'hospitalisation

Bouguedra.H.

La copie avancée d'une nouvelle étude, par Rodrigo Barbosa Esper M.D., Ph.D. et collaborateurs, menée à Sao Paulo au Brésil, vient d'être mise en circulation sur le Web. L'étude analyse les effets du traitement par l'hydroxychloroquine et l'azithromycine, via la télémedecine, et montre qu'elle peut réduire substantiellement le besoin d'hospitalisation.

Il s'agit de l'un de plusieurs articles qui seront publiés relativement au suivi de 636 patients ambulatoires – 224 d'entre eux ayant refusé le traitement et ayant été utilisés comme groupe témoin. 412 patients ont été traités avec les deux médicaments.

Les patients inscrits à l'étude étaient des résidents de la ville de Sao Paulo, au Brésil, après la déclaration officielle de la pandémie dans cette ville.

Les patients ambulatoires présentant des symptômes pseudo-grippaux (infection suspectée à COVID-19), persistant pendant une période égale ou supérieure à 2 jours, ont d'abord été évalués par l'équipe de télémedecine ou par le médecin du service des urgences.

Tous les médecins avaient accès aux dossiers médicaux de tous les sujets, tels que les antécédents cliniques, les paramètres de laboratoire, les examens d'imagerie médicale et les électrocardiogrammes.

Ceux qui n'avaient pas un besoin immédiat d'hospitalisation et aucune contre-indication pour le traitement ont été invités à participer à l'étude. Un traitement par l'hydroxychloroquine associée à

l'azithromycine a été suggéré et prescrit si le patient y consentait.

Pour cette étude, les critères d'inclusion étaient les patients de plus de 18 ans et les symptômes persistants pseudo-grippaux > 3 jours, avec un diagnostic probable de COVID-19 et aucune indication immédiate d'hospitalisation.

Critères d'exclusion : rétinopathie sévère associée; la maladie hépatique sévère; Myasthenia Grave; un allongement QT connu; femme enceinte; et insuffisance rénale sévère.

Dans le cas où les patients devaient être transférés à l'hôpital, ils ont été évalués, admis et traités par le personnel médical selon le protocole standard de l'établissement. Les principaux critères d'admission à l'hospitalisation étaient: l'aggravation de l'état général ou la saturation en oxygène <90%.

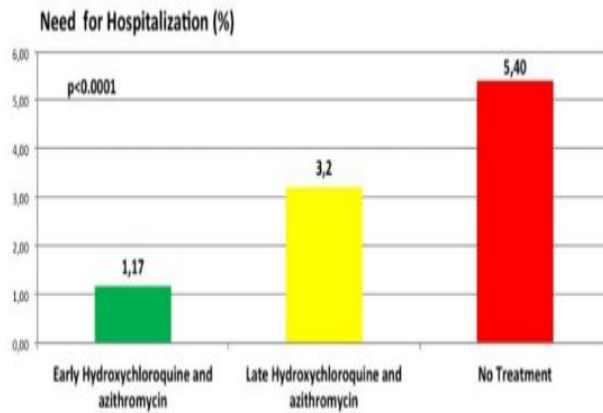
Les auteurs « ont observé qu'une évaluation précoce des patients suspects de COVID-19 par télémedecine associée à un traitement empirique avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine est une stratégie importante qui peut empêcher l'hospitalisation. »

Les patients traités par l'hydroxychloroquine et l'azithromycine, par rapport aux patients non traités, avaient un besoin d'hospitalisation 2,8 fois plus faible.

De plus, le besoin d'hospitalisation chez les patients traités avant le 7^e jour des symptômes était... 4,6 fois plus faible par rapport au taux d'hospitalisation chez les patients non traités.

Pour les patients hospitalisés avec COVID-19 sévère, une réponse inflammatoire

substantielle, également décrite comme une « tempête de cytokines, » a été constatée.



L'étude souligne que la télémédecine « peut efficacement dispenser des soins aux patients, réduire le surpeuplement des services d'urgence et éviter l'isolement social, ce qui à son tour est non seulement favorable pour prévenir la propagation des infections dans la population, mais aussi parmi les professionnels de la santé ».

Référence :

Telemedicine Rodrigo Barbosa Esper M.D., Ph.D., Rafael Souza da Silva M. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by 15/04/2020

Comité de rédaction

- Dr. Benbachir H.
- Dr. Tighazza N.
- Dr. Tifenjar I.
- Dr. Chadli S.
- Dr. Derbale Fz.
- Dr. Belahcene S.
- Dr. Bentaouef H.
- Dr. Khaldi H.
- Dr. Ouddane I.
- Dr. Bouguedra H.
- Dr. Sadeg S.
- Dr. Ziar A.
- Dr. Bekhtaoui C.
- Dr. Amrani A.
- Dr. Amarni M.
- Dr. Mansour S.
- Dr. Smail A.
- Dr. Tachma A.
- Dr. Haouatti F.
- Dr. Charif.

Comité scientifique et de lecture

- Pr. Toumi H.
- Dr. Boudia F.
- Dr. Belbouche N.
- Dr. Fetati H.
- Dr.
Benaichouche K.
- Dr.Zitouni.H
- Dr.Mansouri.Z
- Dr.Larjem.A
- Dr.Memou.A
- Dr. Senhadji I.
- Dr.Seddiki.M
- Dr. Chadou



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

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