

MISE À JOUR DU 26 MARS 2020

AVIS DE SANTÉ DE LA FIP

**COVID-19 :
INFORMATIONS CLINIQUES
ET DIRECTIVES DE TRAITEMENT**

FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE

COVID-19 : INFORMATIONS CLINIQUES ET DIRECTIVES DE TRAITEMENT

La FIP mettra à jour ces orientations provisoires à mesure que de nouvelles informations seront disponibles.

Table des matières

Objet du présent document	2
Coronavirus SRAS-CoV-2 : Données de base	2
Qu'est-ce qu'un coronavirus ?	2
Qu'est-ce que la pandémie de coronavirus SRAS-CoV-2 / COVID-19 ?	3
Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) - Informations cliniques	4
Modes de transmission	4
Prévention des maladies	5
Test de diagnostic pour COVID-19 dans les cas humains suspects	6
Début de la maladie	6
Symptômes	6
COVID-19 : Directives de traitement et mises à jour de la recherche	7
Médicaments de traitement clinique	7
Thérapie par plasma convalescent	9
Progrès dans le développement de vaccins pour le traitement de la COVID-19	9
Progrès des essais cliniques pour le traitement de la COVID-19	10
Bibliographie	11
ANNEXE 1 : Liste des principaux médicaments pour le traitement de la COVID-19	13
Validité	15
Remerciements	15

Objet du présent document

Depuis décembre 2019, une épidémie d'un nouveau coronavirus humain s'est propagée à de nombreux pays et a causé des milliers de cas et de décès. COVID-19 est la maladie causée par le nouveau virus SRAS-CoV-2. La plupart des personnes infectées présentent des symptômes respiratoires légers qui disparaissent d'eux-mêmes, mais certaines personnes développent une maladie plus grave, comme la pneumonie. Le virus se transmet par contact avec une personne infectée ou par des gouttelettes respiratoires lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue. Le risque d'infection est plus élevé si vous avez été dans une zone où le virus se propage ou si vous avez été en contact étroit avec une personne infectée par le nouveau coronavirus. Il y a également un risque plus élevé si vous souffrez déjà de comorbidités.

L'objectif de ce document est de fournir des informations cliniques pertinentes et des directives de traitement sur la pandémie COVID-19. - pour les pharmaciens et le personnel de la pharmacie, tant dans un contexte de soins primaires (c'est-à-dire les pharmacies d'officine et les structures de soins de santé primaires) que dans les milieux hospitaliers, ainsi que pour les pharmaciens biologistes dans les laboratoires d'analyses médicales, et propose un ensemble de références qui peuvent être consultées pour plus d'informations.

Les infections à coronavirus peuvent être évitées et une épidémie peut être enrayée grâce à l'engagement actif des décideurs, des professionnels de la santé, des médias et de la communauté. Cela a été démontré lors de précédentes flambées de coronavirus, comme en 2003 avec le SRAS-CoV (Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) ou en 2012 avec le MERS-CoV (Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient). Ce document vise à aider les pharmaciens et le personnel de la pharmacie à prévenir la propagation de la maladie et à contribuer à l'efficacité de sa lutte dans le système de santé.

Coronavirus SRAS-CoV-2 : Données de base

Qu'est-ce qu'un coronavirus ?

Les coronavirus (CoV) sont une grande famille de virus qui provoquent des maladies allant du simple rhume à des maladies plus graves telles que le [Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient \(MERS-CoV\)](#) et le [Syndrome Respiratoire Aigu Sévère \(SRAS-CoV\)](#). [Un nouveau coronavirus \(nCoV\)](#) est une nouvelle souche qui n'a pas encore été identifiée chez l'homme.

Les coronavirus sont des zoonoses, c'est-à-dire qu'ils peuvent se transmettre de l'animal à l'homme. Des investigations approfondies ont révélé que le SRAS-CoV était transmis des chats civettes à l'homme et le MERS-CoV des dromadaires à l'homme. Plusieurs coronavirus connus circulent chez des animaux alors qu'ils n'ont pas encore infecté l'homme.

Les coronavirus sont de grands virus à ARN à brin positif, enveloppés. Ils possèdent le plus grand génome parmi tous les virus à ARN. Le génome est logé dans une capsidie hélicoïdale formée par la protéine de la nucléocapsidie et entourée d'une enveloppe. Au moins trois protéines de structure sont associées à l'enveloppe virale: la protéine de membrane et la protéine d'enveloppe sont impliquées dans l'assemblage du virus, tandis que la protéine de spicule sert de médiateur pour l'entrée du virus dans les cellules hôtes. Parmi les protéines de structure, les protéines de spicule forment de grandes protubérances à la surface du virus, donnant aux coronavirus l'apparence d'avoir des couronnes (d'où leur nom ; *corona* signifie couronne en latin). En plus de servir de médiateur pour l'entrée du virus, la protéine de spicule est un déterminant essentiel de la gamme d'hôtes viraux et du tropisme tissulaire, et un inducteur majeur des réponses immunitaires de l'hôte. (Li, 2016)

Les coronavirus affectent généralement les mammifères et les oiseaux, provoquant une variété de maladies mortelles. En général, les coronavirus provoquent des maladies

respiratoires, gastro-intestinales et du système nerveux central très répandues chez les humains et les autres animaux, menaçant la santé humaine et entraînant des pertes économiques dues à des infections mineures des voies respiratoires supérieures et inférieures. (Li, 2016)

Les coronavirus sont capables de s'adapter à de nouveaux environnements par mutation et recombinaison avec une relative facilité. (Li, 2016) À ce titre, ils peuvent affecter de nouveaux hôtes et de nouveaux tissus.

C'est pourquoi, bien que ce soit rarement le cas, certains coronavirus qui n'affectent généralement que certaines espèces animales peuvent générer de nouvelles souches qui peuvent passer à l'homme et se transmettre ensuite entre humains. Comme l'homme n'a jamais été exposé à de tels virus auparavant et ne peut, de ce fait, être protégé ni par les vaccins existants ni par l'immunité naturelle, ces mutations peuvent rapidement conduire à des épidémies et, à terme, à des pandémies. Ce fut le cas lors des précédentes épidémies de SRAS et de MERS.

Qu'est-ce que la pandémie de coronavirus SRAS-CoV-2 / COVID-19 ?

Le SRAS-CoV-2 est une nouvelle souche de coronavirus qui a été détectée pour la première fois dans la ville de Wuhan, dans la province de Hubei, en République populaire de Chine – une ville de 11 millions d'habitants. L'épidémie a débuté par une pneumonie d'agent pathogène inconnu à la fin du mois de décembre 2019.

Les analyses phylogénétiques effectuées avec les séquences complètes du génome disponibles suggèrent que les chauves-souris semblent être le réservoir du virus COVID-19, mais le ou les hôtes intermédiaires n'ont pas encore été identifiés. (World Health Organization, 2020)

Le 30 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que l'épidémie était une Urgence de Santé Publique de Portée Internationale. L'OMS a recommandé que le nom provisoire de la maladie à l'origine de l'épidémie actuelle soit maladie respiratoire aiguë 2019-nCoV. Dans l'acronyme 2019-nCoV, "2019" est l'année où le virus a été détecté pour la première fois, "n" signifie "nouveau", et "CoV" correspond à la famille des coronavirus.

Le 11 février 2020, le Comité international sur la taxonomie des virus (ICTV) a décidé de nommer le virus **coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS-CoV-2)**, et l'OMS a finalement décidé de nommer la maladie causée par ce virus **COVID-19** (pour *Coronavirus disease* identifiée en 2019).

Suite à l'apparition d'importantes flambées de la maladie dans plusieurs pays, avec des milliers de décès dans le monde, l'OMS a déclaré le 11 mars 2020 que l'épidémie était une pandémie.

Pour obtenir des chiffres actualisés sur le nombre de cas confirmés et de décès, ainsi que des données démographiques et épidémiologiques sur la pandémie, vous pouvez consulter la page web <https://www.worldometers.info/coronavirus/> et/ou la [page web](#) développée par le [Centre pour la science et l'ingénierie des systèmes de l'Université Johns Hopkins](#).

Le virus semble avoir déjà muté après sa transmission initiale de l'animal hôte ou réservoir à l'homme, donnant naissance à au moins deux souches différentes. Les analyses génétiques de population de 103 génomes du SRAS-CoV-2 ont indiqué que ces virus ont évolué en deux types principaux (désignés L et S). Bien que le type L (~70%) soit plus répandu que le type S (~30%), le type S s'est avéré être la version ancestrale. (Xiaolu Tang, 2020)

Si les deux types jouent un rôle dans l'épidémie actuelle, la prévalence plus élevée du type L suggère qu'il est plus agressif. Toutefois, il est important de garder à l'esprit que les virus mutent tout le temps et que toutes les mutations ne sont pas révélatrices d'une

augmentation de la gravité de la maladie ou des taux de transmission. Les différences entre les deux types du nouveau coronavirus sont en fait si faibles que les chercheurs hésitent à les classer comme des souches distinctes. Étant donné que plusieurs équipes dans le monde travaillent sur un vaccin, il est crucial de connaître le nombre exact de souches (ou de types) du virus car, pour être efficace, le vaccin éventuel devra cibler les caractéristiques présentes dans toutes les souches (ou types) connues. Heureusement, il est peu probable que bon nombre des différences génétiques identifiées affectent la production de protéines, ce qui signifie qu'il ne devrait pas y avoir de changements significatifs dans le mode de fonctionnement du virus ou dans les symptômes qu'il provoque. (Technology.org, 2020)

Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) - Informations cliniques

Modes de transmission

La transmission du SRAS-CoV-2 se fait par les mécanismes suivants :

- a. Le plus souvent, il se propage de personne à personne par des contacts proches (environ 1,8 mètre).
- b. On pense que la propagation de personne à personne se fait principalement par les gouttelettes respiratoires produites lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue, comme c'est le cas pour la grippe et d'autres agents pathogènes respiratoires.
- c. Ces gouttelettes peuvent atterrir dans la bouche, le nez ou les yeux des personnes qui se trouvent à proximité ou être inhalées dans leurs poumons.
- d. Il est possible qu'une personne puisse contracter le COVID-19 en touchant une surface ou un objet sur lequel se trouve le virus, puis en se touchant la bouche, le nez ou éventuellement les yeux, mais ce n'est pas le principal mode de propagation du virus. (Centres de contrôle et de prévention des maladies, 2020). Il est prouvé que les coronavirus peuvent rester infectieux sur des surfaces inanimées pendant plusieurs heures, voire plusieurs jours. (Kampf G, 2020). Voir également la section "Gestion du nettoyage et de la désinfection".
- e. En général, avec la plupart des virus respiratoires, on pense que les gens sont les plus contagieux lorsqu'ils sont les plus symptomatiques (les plus malades). Avec le COVID-19, cependant, on a signalé des cas de propagation d'un patient infecté asymptomatique à un contact proche. (Centres de contrôle et de prévention des maladies, 2020) (Rothe, 2020). Des études récentes suggèrent que les patients asymptomatiques (ou pré-symptomatiques) pourraient bien être à l'origine de l'expansion rapide de la maladie (Ruiyun Li, 2020).
- f. De plus, les patients peuvent rester contagieux jusqu'à deux semaines après la rémission des symptômes. Selon Wölfel et ses collaborateurs, alors que les symptômes se sont pour la plupart atténués à la fin de la première semaine, l'ARN viral est resté détectable dans les prélèvements de gorge pendant une bonne partie de la deuxième semaine. Les échantillons de selles et d'expectorations sont restés positifs à l'ARN sur des périodes encore plus longues, malgré la disparition complète des symptômes. (Roman Wölfel, 2020)
- g. Très peu d'informations sont disponibles concernant le COVID-19 pendant la grossesse. La transmission intra-utérine ou périnatale n'a pas été identifiée. Dans deux rapports incluant un total de 18 femmes enceintes souffrant d'une pneumonie COVID-19 suspectée ou confirmée, aucune preuve en laboratoire n'a pu être apportée pour la transmission du virus au nouveau-né. Toutefois, deux cas d'infection néonatale ont été documentés. Dans un cas, le diagnostic a été établi au 17^e jour de vie après un contact étroit avec la mère du nourrisson et une

puéricultrice de la maternité, toutes deux infectées par le virus. L'autre cas a été diagnostiqué 36 heures après la naissance ; la source et le moment de la transmission dans ce cas n'étaient pas clairs. (McIntosh, 2020) Dans divers pays, comme le Royaume-Uni, une grande partie des conseils donnés aux femmes enceintes pour les inciter à s'isoler socialement sont préventifs plutôt que fondés sur des preuves d'un risque accru.

- h. Dans un nombre limité d'études sur les femmes atteintes de COVID-19 et d'une autre infection à coronavirus, le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS-CoV), le virus n'a pas été détecté dans le lait maternel ; on ne sait toutefois pas si les mères atteintes de COVID-19 peuvent transmettre le virus par le lait maternel. Le lait maternel offre une protection contre de nombreuses maladies.
- i. Les exceptions où l'allaitement maternel ou l'alimentation au lait maternel exprimé ne sont pas recommandés sont rares. Le CDC n'a pas émis de directives spécifiques pour l'allaitement en cas d'infection par des virus similaires comme le SRAS-CoV ou le Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), également tous deux des coronavirus. Dans une situation similaire à celle du COVID-19, le CDC recommande à une mère grippée de continuer à allaiter ou à donner du lait maternel exprimé à son enfant tout en prenant des précautions pour éviter de transmettre le virus à son enfant. Étant donné les faibles taux de transmission des virus respiratoires par le lait maternel, l'Organisation Mondiale de la Santé déclare à ce jour que les mères ayant la COVID-19 peuvent allaiter. (Academy of Breastfeeding Medicine, 2020)

Prévention de la maladie

Pour aider à contrôler la propagation du virus, les personnes dont on soupçonne ou confirme qu'elles sont atteintes de la maladie doivent être isolées des autres patients et prises en charge par du personnel soignant selon des précautions strictes de contrôle de l'infection.

Les personnes qui ont eu des contacts sociaux avec des personnes symptomatiques ayant une maladie COVID-19 confirmée doivent être suivies en tant que contact par les équipes de santé locales.

Les recommandations standards de l'OMS à l'intention du grand public pour réduire l'exposition à cette maladie et à d'autres maladies respiratoires et à leur transmission sont les suivantes. Elles portent notamment sur l'hygiène des mains et des voies respiratoires et sur les pratiques alimentaires sécuritaires :

1. Se laver fréquemment les mains en utilisant une solution hydro-alcoolique ou du savon et de l'eau ;
2. Lorsque vous toussiez et éternuez, couvrez-vous la bouche et le nez avec votre coude ou un mouchoir en papier - jetez le mouchoir immédiatement et lavez-vous les mains
3. Évitez tout contact étroit avec une personne qui a de la fièvre et qui tousse ;
4. Si vous avez de la fièvre, de la toux et des difficultés respiratoires, consultez rapidement un médecin et communiquez lui vos antécédents de voyage ;
5. Lorsque vous visitez des marchés dans des zones où des cas du nouveau coronavirus sont actuellement recensés, évitez tout contact direct non-protégé avec des animaux vivants et les surfaces en contact avec des animaux ;
6. La consommation de produits animaux crus ou insuffisamment cuits doit être évitée. La viande, le lait ou les organes d'animaux crus doivent être manipulés avec précaution, afin d'éviter la contamination croisée avec des aliments non cuits, conformément aux bonnes pratiques en matière de sécurité alimentaire. (World Health Organization, 2020)

Auto-isolement des personnes présentant des symptômes et/ou des personnes qui ont pu être en contact avec des personnes infectées

S'isoler signifie éviter les situations où l'on pourrait infecter d'autres personnes. Il s'agit de toutes les situations dans lesquelles vous pouvez être en contact avec d'autres personnes, comme les réunions sociales, les lieux de travail, les écoles, les centres de garde d'enfants ou d'éducation préscolaire, les universités, les réunions religieuses, les établissements pour personnes âgées, les établissements de soins, les prisons, les rencontres sportives, les supermarchés, les restaurants, les centres commerciaux et tous les rassemblements publics. (Ministère de la santé de Nouvelle-Zélande, 2020)

Tests de diagnostic pour COVID-19 dans les cas humains suspects

Il existe actuellement plusieurs tests disponibles sur le marché ou en cours de développement pour diagnostiquer la COVID-19 (infection par le SRAS-CoV-2). Ils sont pour la plupart basés sur le diagnostic moléculaire (techniques d'amplification en chaîne par polymérase complexe (PCR) ou d'amplification en chaîne par polymérase à transcription inverse (RT-PCR)) ciblant différentes parties du génome viral.

Certains tests sérologiques sont également en cours de développement, mais ils ne peuvent actuellement pas rivaliser en précision avec le diagnostic moléculaire, en particulier dans la phase précoce de l'infection. Cela est particulièrement vrai pour les patients immunodéprimés et les personnes âgées. Ce manque d'équivalence est également vrai en termes de performance analytique.

Pour plus de détails sur les tests de diagnostic et le rôle des pharmaciens dans ce domaine, voir le guide FIP "COVID-19" : Lignes directrices pour les pharmaciens et le personnel pharmaceutique" à l'adresse www.fip.org/coronavirus

Début de la maladie

Le SRAS-CoV-2 a une période d'incubation de 2 à 14 jours avant l'apparition des symptômes.

Une étude menée par des chercheurs de l'école de santé publique Johns Hopkins Bloomberg estime à 5,1 jours la période médiane d'incubation de la maladie. Ce temps médian entre l'exposition et l'apparition des symptômes suggère que la période de quarantaine de 14 jours recommandée par l'OMS et d'autres organisations est convenable.

Une étude suggère qu'environ 97,5% des personnes qui développent des symptômes de l'infection par le SRAS-CoV-2 le feront dans les 11,5 jours suivant l'exposition. Les chercheurs ont estimé que pour 10 000 personnes mises en quarantaine pendant 14 jours, seules 101 environ développeraient des symptômes après avoir été libérées de la quarantaine. (Lauer SA, 2020)

Symptômes

Pour les cas confirmés de COVID-19, les maladies signalées vont de personnes ne présentant que peu ou pas de symptômes à des personnes gravement malades et mourantes. Les symptômes peuvent comprendre (lors de l'admission à l'hôpital) (Nanshan Chen, 2020):

- Fièvre (>80% des patients)
- Toux (>80%)
- Essoufflement (31%)

- Douleurs musculaires (11%)

La maladie peut également ne se manifester que par des symptômes bénins, notamment : fièvre légère, toux, malaise, rhinorrhée, mal de gorge sans aucun signe avant-coureur, comme l'essoufflement ou la difficulté à respirer, augmentation des sécrétions respiratoires (c'est-à-dire crachats ou hémoptysie), symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et/ou diarrhée et sans modification de l'état mental (c'est-à-dire sans confusion ni léthargie). (Organisation mondiale de la santé, 2020)

Les données préliminaires font état d'un taux de létalité de 11% chez les patients hospitalisés. Des complications sont survenues chez 33% des patients, notamment : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (17%), lésions rénales aiguës, lésions respiratoires aiguës, choc septique et pneumonie sous ventilation. (Nanshan Chen, 2020)

Les facteurs de risque des formes graves de la maladie ne sont pas encore clairs, bien que les patients âgés ou ceux qui présentent des comorbidités médicales sous-jacentes (diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires, cancer) puissent être plus exposés. Dans les cas les plus graves, l'infection peut provoquer une pneumonie, un syndrome respiratoire aigu sévère, une insuffisance rénale et même la mort. (World Health Organization, 2020)

La maladie chez les enfants semble être relativement rare et bénigne, avec environ 2,4% du total des cas signalés chez les personnes de moins de 19 ans. Une très faible proportion des personnes âgées de moins de 19 ans ont développé une maladie grave (2,5%) ou critique (0, %). (Organisation mondiale de la santé, 2020)

COVID-19 : Directives thérapeutiques et mises à jour sur la recherche

Traitement clinique et médicaments

Actuellement, il n'existe pas de médicament ou de vaccin spécifique pour COVID-19 et aucun médicament ou vaccin n'a été entièrement testé pour sa sécurité et son efficacité.

Actuellement, la thérapie antivirale est principalement utilisée, ainsi que le traitement symptomatique et de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les traitements de soutien comprennent l'oxygénothérapie, l'hydratation, la prise en charge de la fièvre/douleur et les antibiotiques en présence d'une co-infection bactérienne.

Selon le diagnostic et le plan de traitement recommandés par les autorités sanitaires chinoises, les médicaments antiviraux qui peuvent être testés pour le traitement comprennent principalement α -interféron (thérapie par inhalation d'aérosol), lopinavir/ritonavir, ribavirine, phosphate de chloroquine, umifenovir et autres. Les autorités ont suggéré de poursuivre l'évaluation de l'efficacité des médicaments actuellement recommandés avec des essais cliniques.

En ce qui concerne l'immunothérapie, le tocilizumab peut être essayé pour les patients souffrant de maladies pulmonaires étendues et de maladies graves, et ayant des résultats de laboratoire avec des taux élevés d'IL-6. Il n'est pas recommandé d'utiliser trois ou plus de trois médicaments antiviraux à la fois. Les directives sur le diagnostic et le traitement insistent sur la nécessité d'éviter l'administration aveugle ou non raisonnée de médicaments antibactériens ou de glucocorticoïdes. (National Health Commission of the People's Republic of China, 2020)

Dans le rapport du premier cas de patient COVID-19 aux États-Unis publié dans le journal NEJM, les symptômes du patient se sont nettement améliorés après administration de Remdesivir. (Michelle L. Holshue, 2020)

Une étude menée par l'équipe du Professeur Li Lan-Juan a comparé les effets antiviraux de la triple combinaison (umifenovir + interféron recombinant α -2b + lopinavir/ritonavir) et de la double combinaison (interféron recombinant α -2b + lopinavir/ritonavir). Les résultats

de l'étude ont montré que la triple combinaison incluant l'umifénovir peut réduire significativement la durée de l'acide nucléique négatif du virus respiratoire et la durée moyenne d'hospitalisation. (Wei Runan, 2020)

De plus, l'équipe du Professeur Li Lan-Juan et de Xu Kai-Jun a évalué l'effet de doses faibles et moyennes de glucocorticoïdes sur la clairance du virus. Les résultats de l'étude ont montré que les doses faibles et moyennes de glucocorticoïdes ne réduisaient pas de manière significative le temps médian de conversion négative des acides nucléiques du virus respiratoire et le temps médian d'amélioration de l'imagerie pulmonaire. Aucun avantage significatif n'a été observé pour les patients classés comme atteints du COVID-19. (Ni Qin, 2020)

En résumé, la plupart des études actuellement publiées sur le sujet portent sur l'enquête épidémiologique de COVID-19 ou l'analyse de ses caractéristiques cliniques. Il existe encore peu d'études visant à évaluer l'efficacité/la sécurité des médicaments, et les études sur le sujet en sont encore au stade de la recherche clinique. Lors de l'utilisation des médicaments possibles mentionnés ci-dessus pour traiter COVID-19, il est nécessaire de formuler soigneusement le schéma posologique et de surveiller étroitement la sécurité et l'efficacité du médicament afin d'éviter les réactions indésirables ou les interactions médicamenteuses.

Pour les cas modérés dans la communauté, il est conseillé aux patients de rester chez eux en isolement, sauf pour ceux qui peuvent être plus à risque de développer des formes graves de la maladie, notamment les adultes âgés (>65 ans dans certains pays, >70 ans dans d'autres), les personnes souffrant de maladies sous-jacentes (telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires comme la BPCO, ou le cancer) et les patients dont l'immunité est affaiblie (de manière congénitale ou acquise).

La gestion des symptômes peut impliquer l'utilisation d'antipyrétiques et/ou de médicaments anti-inflammatoires pour la fièvre et les douleurs légères. La sécurité de l'utilisation de l'ibuprofène chez les patients COVID-19 a été remise en question par un article d'opinion publié par The Lancet suggérant que les patients traités avec des médicaments qui augmentent l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sont potentiellement exposés à un risque accru d'infection et/ou de maladie COVID-19 grave. (Lei Fang, 2020) Il a été prouvé dans un autre article (Markus Hoffmann, 2020) que l'ACE2 est un médiateur pour l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules. Cependant, les preuves contre l'utilisation de l'ibuprofène chez les patients COVID-19 ne sont pas assez solides pour l'exclure. Dans la pratique clinique générale, l'ibuprofène a une efficacité bien établie dans la maîtrise des symptômes pour lesquels il a une indication, tant dans les cas de maladies infectieuses bénignes que graves. Il n'existe actuellement aucune preuve concluante permettant d'établir un lien direct entre l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (dont l'ibuprofène) et l'augmentation du risque infectieux ou de la gravité de la maladie. (European Medicines Agency, 2020) Néanmoins, d'autres médicaments tels que le paracétamol/acétaminophène peuvent être envisagés pour la prise en charge de la fièvre chez les patients COVID-19 si cela s'avère approprié.

De même, il n'existe aucune preuve à l'appui de l'affirmation par laquelle le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) pourrait prédisposer les individus à voir empirer leurs symptômes s'ils étaient infectés par COVID-19. Diverses sociétés scientifiques et professionnelles exhortent les patients à poursuivre leur traitement avec des IECA et des ARA à moins que leur équipe médicale ne leur conseille spécifiquement d'arrêter. (British Cardiovascular Society and British Society for Heart Failure, 2020)

Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés en routine en cas de pneumonie virale ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Ils doivent être évités en raison du potentiel de prolongation de la réplication virale tel qu'observé chez les patients atteints de MERS-CoV, sauf si cela est indiqué pour d'autres raisons (par exemple, exacerbation de la BPCO, choc septique réfractaire selon les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign). (Centers for Disease Control and Prevention, 2020) (CD de Russell, 2020)

Pour les patients présentant une détérioration progressive de leurs paramètres d'oxygénation, de leurs examens radiologiques, et une activation excessive de la réponse inflammatoire de l'organisme, les glucocorticoïdes peuvent être envisagés pendant une courte période (3 à 5 jours). La dose recommandée de méthylprednisolone ne doit pas dépasser 1 à 2 mg / kg / jour.

Pour la justification des différentes options de traitement, ainsi que le conseil pour le traitement de populations particulières (patientes enceintes, nouveau-nés, enfants et jeunes) et le soutien nutritionnel, voir le document d'orientation (en anglais ou en chinois) préparé par l'Association Pharmaceutique Chinoise (CPA), également disponible sur la [page web dédiée de la FIP](#). (Association pharmaceutique chinoise, 2020) ainsi que le tableau élaboré par la CPA à l'[annexe 1](#).

D'autres informations provenant des différents pays d'Europe sont disponibles sur le [site de l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers](#). L'American Society of Health-System Pharmacists a également produit un document complet intitulé "Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments", qui est disponible [ici](#).

Thérapie par plasma convalescent

Pour les patients COVID-19 présentant une détérioration rapide, et une forme grave et sévère de la maladie, une thérapie par plasma de convalescents (CPT) peut être tentée (National Health Commission of the People's Republic of China, 2020). La CPT utilise un titre déterminé d'anticorps spécifiques au virus dans le plasma de la personne convalescente pour permettre au patient recevant la perfusion d'obtenir une immunité passive et d'éliminer les agents pathogènes de sa circulation sanguine. Cette méthode a été utilisée avec succès dans le traitement du SRAS et de la grippe H1N1, et constitue un traitement efficace (Chen L, 2020).

L'utilisation d'un traitement de CPT peut suivre les principes suivants (National Health Commission of the People's Republic of China, 2020):

1. En principe, l'évolution de la maladie ne dépasse pas trois semaines. Le patient doit avoir un test d'acide nucléique viral positif ou une virémie certifiée par des experts cliniques.
2. Le patient doit être atteint d'une forme grave de la maladie à progression rapide, ou d'une forme critique à un stade précoce, ou doit avoir fait l'objet d'une évaluation complète par des cliniciens préconisant une thérapie plasmatisque. La dose de perfusion est déterminée en fonction de la situation clinique et du poids du patient. En général, la dose de perfusion est de 200-500 ml (4-5 ml/kg).

Avant, pendant et après la perfusion, des dossiers détaillés doivent être tenus et une observation clinique doit être menée pour évaluer les effets indésirables de la perfusion de plasma. Les principaux types de réactions transfusionnelles indésirables sont les suivants: surcharge circulatoire liée à la transfusion, lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion, dyspnée liée à la transfusion, réactions allergiques, réactions d'hypotension liées à la transfusion, réactions fébriles non hémolytiques, réactions transfusionnelles hémolytiques aiguës, réaction transfusionnelle hémolytique retardée, et réaction transfusionnelle infectieuse.

Développement de vaccins pour le traitement de la COVID-19 : les avancées

Comme le processus de développement des vaccins implique des procédures telles que l'isolement et la sélection des souches virales, les expériences *in vitro*, les expériences sur les animaux, les essais cliniques et les autorisations administratives, ce processus prend du temps. À l'heure actuelle, certains sites de reconnaissance du SRAS-CoV-2 existent et peuvent être exploités pour le développement de vaccins (Ahmed SF, 2020) (Ramaiah A, 2020).

Progrès des essais cliniques pour le traitement de COVID-19

Le Ministère des Sciences et des Technologies de la République Populaire de Chine a organisé des unités nationales pour mener des recherches conjointes et a mis en place cinq voies techniques en parallèle : les vaccins inactivés, les vaccins recombinants issus du génie génétique, les vaccins à vecteur adénoviral, les vaccins à acide nucléique (vaccin à ARNm et vaccin à ADN) et les vaccins fabriqués à partir de vecteurs atténués de vaccins antigrippaux.

Certains vaccins sont entrés dans la phase de recherche pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité sur les animaux de laboratoire. D'ici avril 2020, conformément aux lois et réglementations nationales applicables, certains vaccins devraient entrer dans la recherche clinique ou pouvoir être utilisés en urgence. (Sun C, 2020)

À l'heure actuelle, des projets de recherche clinique sur de nouveaux médicaments contre la pneumonie à coronavirus sont en cours. Au 28 mars 2020, à 9 heures du matin, on décomptait au total 436 essais cliniques dans le registre chinois des essais cliniques et 181 essais cliniques de traitement médicamenteux rejetés, dont 107 étaient des essais contrôlés randomisés, quatre des études en situation réelle et 70 des essais contrôlés non randomisés.

Sur les 181 études, 176 ont été initiées par des institutions de recherche chinoises, principalement réparties à Hubei (43), Shanghai (25), Pékin (20), Zhejiang (20) et Guangdong (19). Les cinq autres études ont été initiées par d'autres pays.

Les médicaments impliqués dans les essais cliniques sont principalement relatifs à la médecine traditionnelle chinoise (MTC) (64 produits) et comprennent aussi des médicaments antiviraux (40 produits), des médicaments d'immunothérapie (28 produits, tels que l'interféron, le thymosin, l'immunoglobuline, les inhibiteurs de PD1), médicaments antipaludéens (21 produits, tels que chloroquine, hydroxychloroquine, phosphate de chloroquine), glucocorticoïdes (6 produits), et autres médicaments (22 produits, tels que vitamine C, vitamine D, injection de polymyocytes, sulfate de zinc, acétylcystéine).

La plupart des essais cliniques de médicaments antiviraux concernent des médicaments anti-VIH (14, comme le lopinavir/ritonavir, le darunavir/cobistostat, l'azivudine), suivis par les médicaments contre le virus de la grippe (13, comme l'umifenovir, le fapilavir), et cinq essais cliniques du remdesivir, qui sont crédités d'une efficacité potentielle contre la COVID-19.

Bibliographie

- Académie de médecine de l'allaitement. (2020, 10 mars). *Déclaration de l'ABM sur le Coronavirus 2019 (COVID-19)*. Consulté sur <https://www.bfmed.org/abm-statement-coronavirus>
- Ahmed SF, Q. A. (2020). Identification préliminaire des cibles vaccinales potentielles pour le coronavirus COVID-19 (SRAS-CoV-2) sur la base d'études immunologiques sur le SRAS-CoV. *Virus*. Consulté sur <https://doi.org/10.3390/v12030254>
- Société britannique de cardiologie et Société britannique pour l'insuffisance cardiaque. (2020, 16 mars). *Traitement des patients atteints d'ACEi ou d'ARB en relation avec COVID-19*. Consulté sur https://www.britishcardiosocietysociety.org/news/ACEi-or-ARB-and-COVID-19#.Xm_GR8MqGdQ.whatsapp
- Centres de contrôle et de prévention des maladies. (2020, 4 mars). *Comment se répand la COVID-19*. Consulté le 1er février 2020 auprès du CDC - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) : https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/transmission.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Ftransmission.html
- Centres de contrôle et de prévention des maladies. (2020, 7 mars). *Directives cliniques provisoires pour la prise en charge des patients atteints d'une maladie à coronavirus confirmée (COVID-19)*. Consulté sur <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- Centres de contrôle et de prévention des maladies. (2020, 13 mars). *Lignes directrices provisoires pour le prélèvement, la manipulation et l'analyse d'échantillons cliniques de personnes pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)*. Consulté sur <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- Chen L, X. J. (2020, 27 février). Le plasma convalescent comme thérapie potentielle pour la COVID-19 [J]. *Lancet Infect Dis*. Consulté sur [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
- Association pharmaceutique chinoise. (2020). *Infection à coronavirus SRAS-CoV-2 : Consensus d'experts sur les stratégies d'orientation et de prévention pour les pharmaciens hospitaliers et le personnel de pharmacie (2e édition)*. Pékin : Association pharmaceutique chinoise.
- Agence européenne des médicaments. (2020, 18 mars). *L'EMA donne des conseils sur l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour le COVID-19 (communiqué de presse)*. Consulté sur <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
- Kampf G, T. D. (2020). Persistance des coronavirus sur des surfaces inanimées et leur inactivation par des agents biocides. *J Hosp Infect*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- Lauer SA, G. K. (2020, 10 mars). La période d'incubation de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) à partir de cas confirmés publiquement signalés : Estimation et application. *Ann Intern Med*. Consulté sur <https://annals.org/aim/fullarticle/2762808/incubation-period-coronavirus-disease-2019-covid-19-from-publicly-reported>
- Lei Fang, G. K. (2020, 11 mars). Les patients souffrant d'hypertension et de diabète sucré courent-ils un risque accru d'infection par COVID-19 ? *The Lancet*. Consulté le 15 mars 2020 sur <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930116-8>
- Li, F. (2016, 29 septembre). Structure, fonction et évolution des protéines de pointe des coronavirus. *Revue annuelle de virologie*, 3(1), 237-261. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301
- Markus Hoffmann, H. K.-W. (2020, 6 avril). L'entrée des cellules dans le SRAS-CoV-2 dépend de l'ACE2 et du TMPRSS2 et est bloquée par un inhibiteur de protéase cliniquement prouvé. Récupéré sur <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- McIntosh, K. (2020, 13 mars). *Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) - Situation particulière : Femmes enceintes*. (M. S. Hirsch, rédacteur) Consulté sur le site : https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19?search=covid%2019ource=search_resultelectdTitle=1~18&usage_type=default&display_rank=1#H2133052422
- Michelle L. Holshue, M. C.-C. (2020, 31 janvier). Premier cas de 2019 de nouveau coronavirus aux États-Unis. *New England Journal of Medicine*, NA. doi:DOI : 10.1056/NEJMoa2001191

Ministère de la santé de la Nouvelle-Zélande. (2020, 14 mars). *Conseils actualisés pour les professionnels de la santé : Nouveaux coronavirus (COVID-19)*. Consulté sur <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/updated-advice-for-health-professionals-14mar20-v3.pdf>

Nanshan Chen, M. Z. (2020). Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de 99 cas de 2019 nouvelles pneumonies à coronavirus à Wuhan, Chine : une étude descriptive. *The Lancet*, NA. Consulté le 4 février 2020 sur [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)

Commission nationale de la santé de la République populaire de Chine. (2020, mars 03). *Nouveau plan de diagnostic et de traitement de la pneumonie à coronavirus(COVID-19) (Orientation provisoire V7) [EB/OL]*. Consulté sur <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>

Commission nationale de la santé de la République populaire de Chine. (2020, mars 04). Directive clinique sur la thérapie plasmatique pour la convalescence (version d'essai 2) [EB/OL]. Consulté sur <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml>

Ni Qin, D. C. (2020, mars 02). Étude rétrospective de glucocorticoïdes à dose faible à modérée sur la clairance virale chez des patients atteints de pneumonie à nouveau coronavirus [J/OL]. *Journal chinois des maladies infectieuses cliniques*. Récupéré sur <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183306.htm>

Ramaiah A, A. V. (2020). Insights into Cross-species Evolution of Novel Human Coronavirus 2019-nCoV and Defining Immune Determinants for Vaccine Development [D]. *bioRxiv*. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.01.29.925867>

Roman Wölfel, V. M. (2020, 8 mars). Présentation clinique et évaluation virologique des cas hospitalisés de maladie à coronavirus 2019 dans un groupe de transmission associée aux voyages. *medRxiv*. Consulté sur <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20030502v1.full.pdf>

Rothe, C. (2020, 30 janvier). *Transmission de l'infection à 2019-nCoV à partir d'un contact asymptomatique en Allemagne*. Extrait du New England Journal of Medicine - Correspondance : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001468>

Ruiyun Li, S. P. (2020, 16 mars). Une infection substantielle non documentée facilite la diffusion rapide de nouveaux coronavirus (SRAS-CoV2). *Science*. doi:10.1126/science.abb3221

Russell CD, M. J. (2020, 6 février). Les preuves cliniques ne soutiennent pas le traitement corticostéroïde pour les lésions pulmonaires dues au nCoV 2019. *The Lancet*, 395(10223), 473-475. Consulté sur [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30317-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30317-2/fulltext)

Sun C, H. Q. (2020, 8 mars). Exploration des mesures préventives pour COVID-19 basées sur les vaccins anti-virus existants [J/OL]. *Shandong Science*, 02, 1-18. Consulté sur <http://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1188.N.20200303.1027.002.html>

Technology.org. (2020, 9 mars). *Le coronavirus a déjà muté en deux types différents, selon les chercheurs*. Consulté le 13 mars 2020 sur <https://www.technology.org/2020/03/09/the-coronavirus-has-already-mutated-into-two-different-types-researchers-find/>

Wei Runan, Z. N. (2020, 28 février). Early antiviral therapy of abidor combined with lopinavir/ritonavir and re-combinant interferon- α -2b in patients with novel coronavirus pneumonia in Zhejiang : A multicenter and prospective study [J/OL]. *Journal chinois des maladies infectieuses cliniques*. Consulté sur <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182773.htm>.

Organisation mondiale de la santé. (2020, mars). *Conseils au public sur les maladies à coronavirus (COVID-19)*. Consulté sur <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

Organisation mondiale de la santé. (2020, 20 janvier). *Soins à domicile pour les patients soupçonnés d'être infectés par un nouveau coronavirus (nCoV) et présentant des symptômes bénins, et gestion des contacts*. Consulté sur [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-présentation-de-symptômes-légers-et-gestion-des-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-présentation-de-symptômes-légers-et-gestion-des-contacts)

Organisation mondiale de la santé. (2020, 9 mars). *Questions et réponses sur les coronavirus*. Consulté sur <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>

ANNEXE 1 : Liste des principaux médicaments pour le traitement de COVID-19

Cette liste a été établie par l'Association pharmaceutique chinoise, à l'exception du paracétamol, qui a été ajouté par la FIP. Pour les explications et les références à l'appui de chaque option thérapeutique, consultez le document original (en anglais), disponible sur la page web dédiée de la FIP. (Association pharmaceutique chinoise, 2020) Note : Cette liste n'est donnée qu'à titre indicatif, les établissements médicaux peuvent procéder à des ajustements en fonction de leurs conditions spécifiques.

Type de traitement	Nom du médicament	Forme de dosage et spécifications
Traitement antiviral	Interféron humain recombinant	Injection d'interféron humain recombinant α -2a : 3 millions d'UI, 5 millions d'UI ; Injection d'interféron humain recombinant α -2b ; Interféron humain recombinant α -2b injection (P.putida) : 3 millions d'UI, 5 millions d'UI
	Lopinavir/ritonavir	Gélule : lopinavir 200mg, ritonavir 50mg
	Ribavirin	Injection : 1ml : 0,1g
Agents antimicrobiens	Selon la liste existante de médicaments de l'institution médicale	
Traitement antipyrétique et analgésique	Ibuprofène	Comprimés, granulés : 0,1g, 0,2g ; Gélule : 0,2g ; Libération lente (comprimé, gélule) : 0,3 g ; Suspension : 60ml:1,2g, 100ml:2g
	Paracétamol / acétaminophène	Jusqu'à 4 g par jour
	Selon la liste existante de médicaments de votre institution médicale	
Corticostéroïdes (<i>si strictement nécessaire, selon l'évaluation médicale de chaque patient, le plus souvent en milieu hospitalier</i>)	Méthylprednisolone	Comprimé : 4 mg ; (Succinate de sodium) poudre stérile pour injection : 40mg, 500mg
Préparations microécologiques intestinales	Selon la liste existante de médicaments de votre institution médicale	
Autres traitements gastro-intestinaux	Selon la liste existante de médicaments de votre institution médicale	
Traitement antitussif	Selon la liste existante de médicaments de votre institution médicale	
Traitement expectorant	Selon la liste existante de médicaments de votre institution médicale	
Traitement anti-asthmatique	Selon la liste existante de médicaments de votre institution médicale	
Médicaments chinois brevetés	Huoxiangzhengqi	Gélule molle : 0,45 g ; Goutte-à-goutte : 2,6 g/sac ; Pilules concentrées : 8 pilules gouttes équivalent à 3g de plantes ; Teinture : 10ml ; Solution orale : 10ml
	Jinhua Qinggan	Granulés : 5 g (équivalent à 17,3 g de tranches d'herbes)
	LianhuaQingwen	Gélule : 0,35 g ; Granulés : 6 g/sachet
	ShufengJiedu	Gélule : 0,52g
	Fangfengtongsheng	Pilules concentrées : 8 pilules équivalent à 6g de tranches de plantes ; Pilule aqueuse : 6 g/ sachet ; Granulés : 3 g/sachet

Xiyanping	Injection : 2ml:50mg, 5ml:125mg
Xuebijing	Injection : 10ml
Shenfu	Injection : 10ml
Shengmai	Injection : 10ml, 20ml

Validité

Ce document a été initialement préparé sur la base de preuves communément admises à la date du 5 février 2020. Il a été mis à jour en ce qui concerne la nomenclature du virus et de la maladie le 12 février 2020, et mis à jour à nouveau le 26 mars 2020 en fonction des nouveaux éléments disponibles.

Mentions légales

Ce document est basé sur les preuves disponibles et les recommandations d'organisations réputées telles que l'Organisation Mondiale de la Santé, les Centres européens de contrôle et de prévention des maladies des Etats Unis et d'Europe, et d'autres sources citées tout au long de cette publication. Les connaissances disponibles sur COVID-19 évoluent rapidement et ces recommandations peuvent changer en conséquence. Bien que la FIP s'efforce de maintenir ces recommandations à jour, nous recommandons de consulter les sites web de ces organisations et de tout nouveau développement pour être au fait des dernières mises à jour.

Remerciements

Le FIP remercie le groupe de travail international qui a produit ce document :

Président : **Jane Dawson**, FPS - FIP Section de pharmacie militaire et d'urgence, Nouvelle-Zélande

Marwan Akel, Université internationale du Liban, Liban

Julien Fonsart, président de la section de biologie clinique de la FIP, France

Scarlett Pong, Société pharmaceutique de Hong Kong

Eduardo Savio, Association uruguayenne de chimie et de pharmacie, Uruguay

Lars-Åke Söderlund, président de la section pharmacie d'officine de la FIP, Suède

Gonçalo Sousa Pinto, responsable à la FIP du développement et de la transformation des pratiques

Jacqueline Surugue, vice-présidente de la FIP, pharmacien des hôpitaux, France

Zhao Rongsheng, troisième hôpital de l'université de Pékin, département de pharmacie ; vice-président du comité de pharmacie hospitalière de l'Association pharmaceutique chinoise ; vice-président du comité de pharmacie basée sur les preuves de l'Association pharmaceutique chinoise, Chine



Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP)

Andries Bickerweg 52517 JP La Haye

Pays-Bas

Tel. : +31-70-3021970

Télécopieur : +31-70-3021999

Courriel : fip@fip.org

www.fip.org/coronavirus

Mis à jour le 26 mars 2020

Ce document est une traduction française du document original en anglais. En cas de divergence entre les deux textes, la version anglaise prévaut. Les droits d'auteur appartiennent à la FIP. Traduction vérifiée par Clement Haeck.