



HAL
open science

COVID-19 au CHU de Rouen : analyse des pratiques autour de la prescription de lopinavir/ritonavir

Marie Robert

► **To cite this version:**

Marie Robert. COVID-19 au CHU de Rouen : analyse des pratiques autour de la prescription de lopinavir/ritonavir. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03213481

HAL Id: dumas-03213481

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213481>

Submitted on 30 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – DEPARTEMENT PHARMACIE

Année 2020

N°

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE Option Pharmacie Hospitalière – Pratique et Recherche**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de

THÈSE
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2020

Par Marie ROBERT
Née le 20 décembre 1991 à Paris

**COVID-19 AU CHU DE ROUEN :
ANALYSE DES PRATIQUES AUTOUR DE LA PRESCRIPTION
DE LOPINAVIR/RITONAVIR**

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Nathalie MASSY
Médecin, Praticien hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance de Rouen

Président du jury et co-directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Rémi VARIN
Pharmacien, Professeur des universités – Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen

Membres du jury :

Monsieur le Docteur Fabien LAMOUREUX
Pharmacologue, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen

Madame le Docteur Isabelle GUEIT
Infectiologue, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen

Madame le Professeur Sophie LIABEUF
Pharmacien, Professeur des universités – Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Remerciements

À ma directrice de thèse, Madame Nathalie Massy,

Pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral et pour vos précieux conseils.

J'aimerais également vous dire à quel point j'ai apprécié votre grande disponibilité et vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail.

À mon président de thèse, Monsieur Rémi Varin,

Pour votre encadrement, votre écoute et vos conseils prodigués tout au long de mon internat.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse.

Aux membres du jury :

Monsieur Fabien Lamoureux,

Pour m'avoir redonné de l'espoir grâce à vos multiples idées et propositions qui m'ont permis de rédiger ce travail.

Je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude pour votre accueil chaleureux, pour toutes les fois où j'ai sollicité votre aide, ainsi que pour vos relectures dans des conditions pas toujours simples.

Madame Isabelle Gueit,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse mais également pour tous vos conseils, et pour le temps que vous m'avez consacré. Votre expertise sur le sujet et votre rigueur ont permis que ce travail soit au plus près de la réalité.

Madame Sophie Liabeuf,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, pour votre gentillesse, vos encouragements et votre disponibilité.

Mes remerciements s'adressent également :

À toute l'équipe de la Pharmacovigilance,

À Nathalie, Margot, Marine, Manon, Margaretha, Nadège, Louise, Emma, Agathe & Agathe, Charlène & Charlene, pour vos encouragements et vos bonnes ondes qui m'ont permis de passer cette étape difficile avec plus d'aisance et de sérénité.

Une mention spéciale pour Charlène (la vraie ou la fausse ?) pour m'avoir aidé pour l'extraction des données alors que le concours de l'internat se profile à l'horizon. J'espère et croise les doigts pour que tu réussisses (même si je n'ai aucun doute).

Également, une mention spéciale à toi, Margot, pour avoir passé du temps à la relecture et pour m'avoir prodigué tes précieux conseils.

À Madame Denis,

Je vous remercie pour votre investissement et pour le temps que vous avez passé à la relecture de la bibliographie.

À mes co-internes,

Marianne, pour avoir été la meilleure première co-interne que j'aurais pu avoir, pour ton soutien, ton écoute, et tes encouragements durant tous ces semestres.

Eric, pour ta gentillesse et ta bonne humeur. Je te remercie d'avoir su trouver les mots dans les moments difficiles et de m'avoir permis de relativiser quand cela était nécessaire. À votre accueil, à toi et Marianne, toujours chaleureux, j'essaierai d'être à la hauteur quand vous viendrez me voir (même si la chambre d'amis ne sera pas aussi bien, la salle de bain est plutôt grande...)

Elise, pour ton beau sourire, ton soutien et tous ces bons moments partagés avec toi, essentiels pendant cette période difficile. Ce fut un grand plaisir d'avoir passé cet internat à tes côtés.

Aurélië, pour tous tes précieux conseils dans cette course folle, ta volonté de fer encourageante, et ton soutien indispensable. Et surtout pour toutes tes attentions (principalement, tes délicieux cookies) qui vont beaucoup me manquer...

Claire, pour avoir partagé avec moi ces longues heures de souffrance (et de libération) à l'attack, au grît, au combat, au CX, qui vont énormément me manquer. Pour ta présence dans les moments difficiles et pour tes conseils tout au long de cet internat, d'une valeur inestimable.

Vous avez été des co-internes en or, et vous allez tous beaucoup me manquer (sans oublier bien sûr Thib', Benjam' et Mathias).

Merci à tous ceux qui ont fait de ce superbe internat ce qu'il a été : Constance L, Constance M (« Félicitations ! »), Moralice, Audrey, Marion B, Camille, Mathilde, Marion G, Annaëlle, Sean, Thibault, ceux de la rhumatologie, Tiffany, Juliette, Jeanne, Baptiste, Xavier, Quentin, ainsi que l'équipe des préparatrices de Becquerel et celle des préparateurs de Dieppe.

Une pensée pour Elisabeth et Jean qui m'ont beaucoup appris et m'ont donné le goût de poursuivre dans cette voie.

À mes amis de la fac,

Taos, Doudoure, Biard, Galoula, Hedi, Dahan, Szenik, Yann, Manu, Toko, Franck, Raouf, grâce à qui j'ai passé les meilleures années de ma vie.

À mes amies de toujours,

Alexandra, Aliénor, et Amélie sur qui j'ai toujours pu compter.

Merci pour votre patience et votre compréhension, face à mon absence. J'ai hâte de vous retrouver.

À mes grands-parents,

Pour avoir été des grands parents exceptionnels, pour votre affection, et votre goût du travail qui a été moteur tout au long de mes études.

À mes frères,

Pour être des frères exemplaires, pour votre gentillesse et pour avoir toujours été attentif à votre petite sœur.

Merci pour tous ces moments passés avec vous et pour ce lien si privilégié que l'on a.

À mon Papa,

Pour les valeurs que tu m'as inculquées, et pour m'avoir toujours tirée vers le haut.

Merci de m'avoir soutenue dans tous mes choix, d'être là quand j'en ai besoin et d'avoir fait de ta fille quelqu'un de déterminé, tout comme toi. Je suis fière d'être ta fille.

À ma Maman,

Pour toutes ces heures passées au téléphone à me soutenir, pour être ma confidente, et être celle sur qui j'ai toujours pu compter.

Merci d'être la personne forte que tu es, et d'être un modèle pour moi. Je suis si heureuse d'être ta fille.

À mon Rémi

Pour être venu me soutenir et m'aider pendant ces longues heures passées à l'hôpital et pour toutes celles que tu as consacrées à la relecture de cette thèse.

Merci pour ta patience et ton soutien affectif sans faille.

Hâte de commencer cette nouvelle vie avec toi.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse.

Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 – 2020

U.F.R SANTE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

| |
|---------------------|
| I – MEDECINE |
|---------------------|

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|------------------------------------|-------|---|
| M. Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| Mme Gisèle APTER | Havre | Pédopsychiatrie |
| Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR | HCN | Chirurgie plastique |
| M. Jean-Marc BASTE | HCN | Chirurgie thoracique |
| M. Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. Ygal BENHAMOU | HCN | Médecine interne |
| M. Jacques BENICHOU | HCN | Bio statistiques et informatique médicale |
| M. Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| Mme Sophie CANDON | HCN | Immunologie |
| M. François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| M. Philippe CHASSAGNE | HCN | Médecine interne (gériatrie) |
| M. Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |

| | | |
|--|-----|---|
| M. Jean-Nicolas CORNU | HCN | Urologie |
| M. Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |
| M. Jean-Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| M. Stéfan DARMONI communication | HCN | Informatique médicale et techniques de |
| M. Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |
| M. Stéphane DERREY | HCN | Neurochirurgie |
| M. Frédéric DI FIORE | CHB | Cancérologie |
| M. Fabien DOGUET | HCN | Chirurgie Cardio Vasculaire |
| M. Jean DOUCET | SJ | Thérapeutique – Médecine interne et gériatrique |
| M. Bernard DUBRAY | CHB | Radiothérapie |
| M. Franck DUJARDIN | HCN | Chirurgie Orthopédique – Traumatologique |
| M. Fabrice DUPARC traumatologique | HCN | Anatomie – Chirurgie orthopédique et |
| M. Éric DURAND | HCN | Cardiologie |
| M. Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| M. Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| M. Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| M. Pierre FREGER (<i>surnombre</i>) | HCN | Anatomie – Neurochirurgie |
| M. Jean-François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| M. Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| M. Dominique GUERROT | HCN | Néphrologie |
| M. Olivier GUILLIN | HCN | Psychiatrie Adultes |
| M. Claude HOUDAYER | HCN | Génétique |

| | | |
|--|-------|---|
| M. Fabrice JARDIN | CHB | Hématologie |
| M. Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| M. Pascal JOLY | HCN | Dermato – Vénérologie |
| Mme Bouchra LAMIA | Havre | Pneumologie |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| M. Joël LECHEVALLIER | HCN | Chirurgie infantile |
| M. Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| M. Thierry LEQUERRE | HCN | Rhumatologie |
| Mme Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| M. Hervé LEVESQUE | HCN | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie infantile |
| M. Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| M. Bertrand MACE | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. David MALTETE | HCN | Neurologie |
| M. Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle MARIE | HCN | Médecine interne |
| M. Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| M. Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie – Obstétrique |
| M. Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Véronique MERLE | HCN | Epidémiologie |
| M. Pierre MICHEL | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation Médicale |
| M. Marc MURAINÉ | HCN | Ophthalmologie |
| M. Christophe PEILLON | HCN | Chirurgie générale |
| M. Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| M. Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie – Virologie |

| | | |
|--|--------------|---|
| M. Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| M. Gaëtan PREVOST | HCN | Endocrinologie |
| M. Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation médicale – Médecine d’urgence |
| M. Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| M. Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>) | HCN | Gynécologie – Obstétrique |
| M. Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie – Pathologie |
| M. Mathieu SALAUN | HCN | Pneumologie |
| M. Guillaume SAVOYE | HCN | Hépatogastrologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |
| M. Lilian SCHWARZ | HCN | Chirurgie Viscérale et Digestive |
| M. Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Thérapeutique |
| M. Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| M. Hervé TILLY (<i>surnombre</i>) | CHB | Hématologie et transfusion |
| M. Gilles TOURNEL | HCN | Médecine Légale |
| M. Olivier TROST | HCN | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| M. Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| M. Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale |
| M. Pierre VERA | CHB | Biophysique et traitement de l’image |
| M. Éric VERIN | Les Herbiers | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. Éric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| M. Olivier VITTECOQ | HC | Rhumatologie |
| Mme Marie-Laure WELTER | HCN | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|--|-----|-------------------------------------|
| Mme Najate ACHAM.AH | HCN | Nutrition |
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| M. Emmanuel BESNIER | HCN | Anesthésiologie – Réanimation |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS | HCN | Chirurgie Vasculaire |
| M. Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Neurophysiologie |
| M. Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| M. Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| M. Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| M. Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| M. Florent MARGUET | HCN | Histologie |
| Mme Chloé MELCHIOR | HCN | Gastroentérologie |
| M. Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>) | HCN | Virologie |
| M. Gaël NICOLAS | UFR | Génétique |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme Laëtitia ROLLIN | HCN | Médecine du Travail |
| Mme Pascale SAUGIER-VEBER | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| M. David WALLON | HCN | Neurologie |
| M. Julien WILS | HCN | Pharmacologie |

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

| | | |
|---------------------------------|-----|---------------|
| M. Thierry WABLE | UFR | Communication |
| Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL | UFR | Anglais |

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|---|----------------------|
| M. Jérémy BELLIEN (PU-PH) | Pharmacologie |
| M. Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| M. Abdelhakim EL OM.I | Pharmacognosie |
| M. François ESTOUR | Chimie Organique |
| M. Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| M. Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite) | Toxicologie |
| M. Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| M. Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| M. Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| M. Philippe VERITE | Chimie Analytique |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|--|-----------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| M. Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| M. Thomas CATANHEIRO-MATIAS | Chimie Organique |
| M. Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) | Statistiques |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |

| | |
|--|--|
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER | Pharmacologie |
| M. Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA | Chimie Analytique |
| Mme Marie-Laure GROULT | Botanique |
| M. Hervé HUE | Biophysique et mathématiques |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Marine MALLETER | Toxicologie |
| M. Jérémie MARTINET (MCU-PH) | Immunologie |
| Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT | Chimie Analytique |
| M. Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| M. Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCG | Pharmacie officinale |
| Mme Caroline BERTOUX | Pharmacie |

PAU-PH

| | |
|----------------------------|--|
| M. Mikaël DAOUPHARS | |
|----------------------------|--|

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|----------------------------|---------|
| Mme Mathilde GUERIN | Anglais |
|----------------------------|---------|

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**

Virologie

M. Henri **GONDE**

Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR**

Parasitologie

M. Maxime **GRAND**

Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie générale et minérale |
| M. Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| M. Abdelslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Elisabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| M. Abdelhakim EL OM.I | Pharmacognosie |
| M. François ESTOUR | Chimie organique |
| M. Loïc FAVENNEC | Parasitologie |
| M. Michel GUEBERT | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| M. Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| M. Rémi VARIN | Pharmacie clinique |
| M. Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| M. Philippe VERITE | Chimie analytique |

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

M. Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

M. Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

M. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

M. Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine générale

M. Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

| | |
|------------------------------|------------------------|
| M. Paul MULDER (phar) | Sciences du médicament |
| Mme Su RUAN (med) | Génie informatique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| M. Sahil ADRIOUCH (med) | Biochimie et biologie moléculaire (Inserm 905) |
| Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UM. 1079) |
| Mme Carine CLEREN (med) | Neurosciences (Néovasc) |
| M. Sylvain FRAINEAU (med) | Physiologie (Inserm U 1096) |
| Mme Pascaline GAILDRAT (med) | Génétique moléculaire humaine (UM. 1079) |
| M. Nicolas GUEROUT (med) | Chirurgie expérimentale |
| Mme Rachel LETELLIER (med) | Physiologie |
| M. Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) | Physiologie (Unité Inserm 1076) |
| M. Frédéric PASQUET | Sciences du langage, orthophonie |
| Mme Christine RONDANINO (med) | Physiologie de la reproduction |
| M. Youssan Var TAN | Immunologie |
| Mme Isabelle TOURNIER (med) | Biochimie (UM. 1079) |

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN – Hôpital Charles Nicolle

HB – Hôpital de Bois Guillaume

CB – Centre Henri Becquerel

CHS – Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR – Centre Régional de Médecine physique et Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| LISTE DES TABLEAUX | 19 |
| LISTE DES FIGURES | 20 |
| ABREVIATIONS ET ACRONYMES..... | 22 |
| INTRODUCTION | 26 |
| 1 GENERALITES SUR LES VIRUS | 28 |
| 1.1 Origines | 28 |
| 1.2 Définition..... | 32 |
| 1.3 Structure..... | 34 |
| 1.3.1 Le génome viral | 34 |
| 1.3.2 La capside | 36 |
| 1.3.3 L'enveloppe | 38 |
| 1.4 Classification..... | 39 |
| 1.5 Multiplication des virus..... | 42 |
| 1.6 Prise en charge des pathologies virales | 44 |
| 2 LE SARS-COV-2..... | 46 |
| 2.1 Les épidémies de coronavirus | 46 |
| 2.2 Transmission du virus..... | 50 |
| 2.3 Structure et classification..... | 53 |
| 2.4 Physiopathologie | 55 |
| 2.4.1 Réplication virale..... | 55 |
| 2.4.2 Complications physiopathologiques | 57 |
| 2.5 Evolution clinique | 60 |
| 2.5.1 Les atteintes cliniques typiques ou initialement décrites..... | 60 |
| 2.5.2 Les atteintes atypiques ou initialement non décrites..... | 62 |
| 2.5.3 Les complications multi-viscérales..... | 64 |
| 2.5.4 Les facteurs de risque de gravité | 65 |
| 2.6 Réponses immunitaires vis-à-vis du virus | 66 |
| 2.7 Moyens diagnostics..... | 67 |
| 3 ANALYSE DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS COVID AU CHU DE ROUEN DE MARS 2020 A MAI 2020 | 70 |
| 3.1 Etat des lieux au CHU de Rouen..... | 70 |
| 3.2 Etat des connaissances sur la prise en charge thérapeutique des patients infectés par la COVID-19 en mars 2020 | 72 |

| | | |
|--------------------|---|-----|
| 3.2.1 | Principales molécules candidates | 73 |
| 3.2.2 | Les essais cliniques majeurs | 79 |
| 3.3 | Objectifs de l'étude | 81 |
| 3.4 | Matériels et méthodes | 81 |
| 3.4.1 | Choix de la prise en charge antivirale au CHU de Rouen | 81 |
| 3.4.2 | Constitution de la cohorte | 91 |
| 3.4.3 | Exploitation des données | 93 |
| 3.4.4 | Technique de dosage | 96 |
| 3.4.5 | Analyses statistiques | 97 |
| 3.5 | Résultats | 97 |
| 3.5.1 | Caractéristiques démographiques des patients..... | 97 |
| 3.5.2 | La prise en charge hospitalière | 100 |
| 3.5.3 | Conditions de prescription du lopinavir associé au ritonavir..... | 102 |
| 3.5.4 | Suivi clinico-biologique de la prescription de lopinavir associé au ritonavir | 109 |
| 3.5.5 | Adaptation de la prescription de lopinavir associé au ritonavir | 116 |
| 3.6 | Discussion..... | 120 |
| 3.7 | Perspectives | 129 |
| CONCLUSION | | 132 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | | 134 |
| ANNEXES | | 144 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| TABLEAU 1 - ILLUSTRATION DES DIFFERENTS GENOMES VIRAUX..... | 35 |
| TABLEAU 2 - CLASSIFICATION LHT EN 1969. | 39 |
| TABLEAU 3 - PRINCIPALES FAMILLES DE VIRUS HUMAINS A ADN. | 40 |
| TABLEAU 4 - PRINCIPALES FAMILLES DE VIRUS HUMAINS A ARN..... | 41 |
| TABLEAU 5 - SYNTHESE DES DONNEES ISSUES DES RECOMMANDATIONS DU HCSP, SUR LE REMDESIVIR, LE LOPINAVIR ASSOCIE AU RITONAVIR ET L'HYDROXYCHLOROQUINE..... | 83 |
| TABLEAU 6 - LISTE DES FACTEURS DE RISQUES DEFAVORABLES OU PRESUMES DEFAVORABLES DANS LE CADRE DE LA COVID-19..... | 86 |
| TABLEAU 7 - EVOLUTION DES POSOLOGIES DE LPV/R RECOMMANDEES SELON LE CONTEXTE. | 89 |
| TABLEAU 8 - DESCRIPTION DE LA DOCUMENTATION DE L'INFECTION CHEZ LES PATIENTS SOUS LPV/R..... | 102 |
| TABLEAU 9 - POSOLOGIES PRESCRITES CHEZ LES PATIENTS DE LA COHORTE, SELON LE CONTEXTE ET LES RECOMMANDATIONS A SUIVRE..... | 108 |
| TABLEAU 10 - DESCRIPTION DES INTOLERANCES PRESENTEES PAR LES PATIENTS AU COURS DU TRAITEMENT PAR LPV/R..... | 115 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|-----|
| FIGURE 1 - SCULPTURE SUR UNE TOMBE EGYPTIENNE DE LA DIX-NEUVIEME DYNASTIE. | 28 |
| FIGURE 2 - MOMIE DE RAMSES V. | 29 |
| FIGURE 3 - REPRESENTATION EN IMAGE DE SYNTHESE DU VIRUS DE LA MOSAÏQUE DU TABAC, LE TMV. | 31 |
| FIGURE 4 - REPRESENTATION EN IMAGE DE SYNTHESE DE BACTERIOPHAGES. | 33 |
| FIGURE 5 - ECHELLE DE TAILLES ENTRE LES CELLULES EUCARYOTES, PROCARYOTES ET LES VIRUS. | 33 |
| FIGURE 6 - REPRESENTATION EN IMAGE DE SYNTHESE D'UNE CAPSIDE A SYMETRIE HELICOÏDALE. | 36 |
| FIGURE 7 - REPRESENTATION EN IMAGE DE SYNTHESE D'UNE CAPSIDE A SYMETRIE ICOSAEDRIQUE. | 37 |
| FIGURE 8 - REPRESENTATION EN IMAGE DE SYNTHESE DU VIRUS DE LA GRIPPE. | 38 |
| FIGURE 9 - ILLUSTRATION DES ETAPES COMMUNES AU CYCLE INFECTIEUX DES VIRUS. | 43 |
| FIGURE 10 - NOMBRE DE CAS CUMULES (EN ORANGE) ET DECES (EN BLEU) EN FRANCE A PARTIR DU 24/01/20. | 48 |
| FIGURE 11 - HISTORIQUE DE LA DENOMINATION DES TROIS CORONAVIRUS ZONOTIQUES. | 49 |
| FIGURE 12 - REPRESENTATION DE L'EVOLUTION DE LA CHARGE VIRALE DU SARS-COV-2 CHEZ UN PATIENT SYMPTOMATIQUE. | 51 |
| FIGURE 13 - POSITION DES CORONAVIRUS AU SEIN DE LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE. | 53 |
| FIGURE 14 - ASPECT D'UN CORONAVIRUS EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE. | 54 |
| FIGURE 15 - MODELE DU CYCLE REPLICATIF DU SARS-COV-2. | 57 |
| FIGURE 16 - IMPACT DU SARS-COV-2 SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE | 58 |
| FIGURE 17 - PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES OBSERVES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU SARS-COV-2. | 63 |
| FIGURE 18 - EVOLUTION DE LA SITUATION AU CHU DE ROUEN ENTRE MARS 2020 ET MAI 2020. | 71 |
| FIGURE 19 - ILLUSTRATION DES CIBLES VIRALES ET CELLULAIRES DE CERTAINES MOLECULES CANDIDATES AU TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE SARS-COV-2. | 78 |
| FIGURE 20 - OUTILS INFORMATIQUES EN LIEN AVEC LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS AU CHU DE ROUEN. | 91 |
| FIGURE 21 - LES CHIFFRES CLES AU CHU DE ROUEN DU 15/03/2020 AU 31/05/2020. | 97 |
| FIGURE 22 - REPARTITION DES AGES DES PATIENTS DE LA COHORTE. | 98 |
| FIGURE 23 - REPARTITION DE L'IMC (KG/M ²) DES PATIENTS DE LA COHORTE. | 98 |
| FIGURE 24 - REPARTITION DES ANTECEDENTS MEDICAUX CONSIDERES COMME FACTEURS DE RISQUE DES PATIENTS DE LA COHORTE. | 99 |
| FIGURE 25 - REPARTITION DES SYMPTOMES MENTIONNES AU J0 PAR LES PATIENTS DE LA COHORTE. | 100 |

| | |
|---|-----|
| FIGURE 26 - REPARTITION DU DEVENIR DES PATIENTS DE LA COHORTE AU DECOURS DE L'HOSPITALISATION. | 101 |
| FIGURE 27 - NOMBRE DE CRITERES RAPPORTES PAR LES PRESCRIPTEURS A L'INSTAURATION DE LPV/R..... | 103 |
| FIGURE 28 - PROPORTION DE CRITERES OBSERVES OU NON CHEZ LES PATIENTS DE LA COHORTE CONDITIONNANT LA PRESCRIPTION DE LPV/R..... | 104 |
| FIGURE 29 - REPARTITION DES POSOLOGIES DE LPV/R INITIEES CHEZ LES PATIENTS DE LA COHORTE. | 107 |
| FIGURE 30 - CONCENTRATION RESIDUELLE DE LOPINAVIR DE CHAQUE PATIENT DOSES AVEC INDICATION DE LA POSOLOGIE INITIALE. | 110 |
| FIGURE 31 - CONCENTRATION RESIDUELLE DE LOPINAVIR EN FONCTION DE SA CONCENTRATION AU PIC. | 111 |
| FIGURE 32 - CONCENTRATION DE LA CRP EN FONCTION DE LA CONCENTRATION RESIDUELLE DE LOPINAVIR. | 112 |
| FIGURE 33 - ADAPTATION DE LA POSOLOGIE ENTRE DEUX CONCENTRATIONS RESIDUELLES DE LOPINAVIR. | 113 |
| FIGURE 34 - LES DIFFERENTS CAS DE FIGURES RENCONTRES APRES LE DOSAGE DE LA CONCENTRATION RESIDUELLE CHEZ 21 PATIENTS. | 114 |
| FIGURE 35 - MOTIFS DE CHANGEMENT DE POSOLOGIE DU LPV/R. | 117 |
| FIGURE 36 - REPARTITION DES MOTIFS D'ARRET DE LA PRESCRIPTION DE LPV/R. | 119 |

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

| | |
|---------------------------------|--|
| α-1GPA | Alpha-1-GlycoProtéine Acide |
| ACE | Enzyme de Conversion de l'Angiotensine |
| ACE1 | Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 1 |
| ACE2 | Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2 |
| ADN | Acide Désoxyribonucléique |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANRS | Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales |
| ARAI | Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II |
| ARN | Acide Ribonucléique |
| ATIH | Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation |
| ATP | Adenosine Triphosphate |
| BPCO | Bronchopneumopathie Chronique Obstructive |
| CD4 | <i>Cluster of Differentiation 4</i> |
| CD8 | <i>Cluster of Differentiation 8</i> |
| CD14 | <i>Cluster of Differentiation 14</i> |
| CD16 | <i>Cluster of Differentiation 16</i> |
| CDP2 | CPAGE dossier patient |
| CHU | Centre Hospitalo-Universitaire |
| CIM-10 | Classification Internationale des Maladies, 10 ^{ème} révision |
| CLQ | Chloroquine |

| | |
|-----------------|---|
| CMV | Cytomégalovirus |
| CNR | Centre National de Référence |
| CoV | Coronavirus |
| COVID-19 | <i>Coronavirus Disease 2019</i> |
| CRH | Compte Rendu Hospitalier |
| CRP | <i>C-Reactive Protein</i> |
| CRPV | Centre Régional de Pharmacovigilance |
| CRT | Complexe Réplicase Transcriptase |
| DFG | Débit de Filtration Glomérulaire |
| DGS | Direction Générale de la Santé |
| DRCI | Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation |
| DSI | Direction du Système Informatique |
| EI | Effets Indésirables |
| ELISA | <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> |
| G-CSF | Granulocyte-Colony Stimulating Factor |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HCQ | Hydroxychloroquine |
| HCSP | Haut Conseil de Santé Publique |
| HPLC | <i>High Performance Liquid Chromatography</i> |
| HEO | <i>Horizon Expert Orders</i> |
| ICCA | <i>Intellispace Critical Care and Anesthesia</i> |
| ICTV | Comité International de Taxonomie Virale |
| IEC | Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine |
| IFN | Interféron |

| | |
|------------------------|---|
| IFN-β | Interféron bêta |
| IgA | Immunoglobuline A |
| IgG | Immunoglobuline G |
| IgM | Immunoglobuline M |
| IL | Interleukine |
| INSERM | Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale |
| IP-10 | <i>Interferon gamma-induced Protein 10</i> |
| LAP | Logiciel d'Aide à la Prescription |
| LC-MS | <i>Liquid Chromatograph-Mass Spectrometry</i> |
| LHT | Lwoff, Horne et Tournier |
| LPV | Lopinavir |
| LPV/r | Lopinavir associé au ritonavir |
| MCP1 | <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i> |
| MDRD | <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> |
| MERS-CoV | <i>Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus</i> |
| MIP-1α | <i>Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha</i> |
| NEJM | <i>The New England Journal of Medicine</i> |
| NHS | <i>National Health System</i> |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| PA | Pression Artérielle |
| PaO₂ | Pression partielle d'Oxygène |
| PCR | <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| pH | Potentiel hydrogène |
| PR | Polyarthrite Rhumatoïde |

| | |
|------------------------|---|
| RBD | <i>Receptor Binding Domain</i> |
| RCP | Résumé des Caractéristiques du Produit |
| REACTing | <i>REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases</i> |
| RSV | Virus du Sarcome de Rous |
| RT-PCR | <i>Reverse Transcriptase-PCR</i> |
| SARS-CoV | <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus</i> |
| SARS-CoV-2 | <i>Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2</i> |
| SFPT | Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique |
| SIDA | Syndrome d'Immunodéficience Acquise |
| SNG | Sonde Nasogastrique |
| SpO₂ | Saturation Pulsée en Oxygène |
| SRAA | Système Rénine Angiotensine Aldostérone |
| SRAS | Syndrome Respiratoire Aigu Sévère |
| SSR | Soins de Suite et de Réadaptation |
| TDM | Tomodensitométrie |
| TGO | Glutamate-Oxaloacetate-Transaminase |
| TGP | Glutamate-Pyruvate Transaminase |
| TMPRSS-2 | <i>Transmembrane Protease, Serine 2</i> |
| TMV | <i>Tobacco Mosaic Virus</i> |
| TNF | <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| TROD | Test Rapide d'Orientation Diagnostique |
| USPPI | Urgence de Santé Publique de Portée Internationale |
| VHC | Virus de l'Hépatite C |
| VIH | Virus de l'Immunodéficience Humaine |

INTRODUCTION

La virologie est une spécialité en plein essor seulement depuis le début du XX^e siècle. Pourtant, au même titre que les autres pathogènes, les virus sont présents dans l'environnement depuis des millions d'années.

Ces particules infectieuses, tout comme les bactéries et les parasites, font partie de notre quotidien. Les virus peuvent être impliqués en jouant un rôle déclenchant ou aggravant dans les maladies chroniques, et peuvent être responsables d'atteintes bénignes comme de pathologies mortelles. La première partie de ce travail décrit comment les virus ont été découverts et quelles sont les connaissances actuelles à propos de leur structure, leur multiplication, leur transmission ainsi que les moyens préventifs et curatifs développés par l'Homme pour les combattre.

Les virus font parfois l'actualité, comme le virus du SARS, de la grippe aviaire, ou le virus influenza H1N1 et c'est le cas aujourd'hui avec la crise sanitaire que nous traversons depuis quelques mois avec le coronavirus SARS-CoV-2. La deuxième partie de ce travail comprendra une description complète de ce virus et de la crise sanitaire qu'il a engendrée. Comment se réplique-t-il et se transmet-il ? Quelles sont les conséquences qu'il peut avoir sur l'Homme ? Quels ont été les outils pour le dépister ?

Face à cette situation sanitaire exceptionnelle, les établissements de santé ont dû s'adapter et prendre en charge des patients atteints d'un virus encore largement méconnu au début de la crise, tant au niveau de la pathologie qu'il génère que des traitements pour l'éliminer. C'est au décours de leur prise en charge que la compréhension du virus et de ses traitements s'est peu à peu étoffée, souvent par tâtonnements, pour permettre une adaptation des pratiques médicales. Grâce aux études cliniques menées en un temps record et aux différents acteurs de santé, de nombreuses molécules ont pu être testées. Dans la troisième partie, seront exposées les principales molécules étudiées, et les raisons pour lesquelles, elles ont été choisies pour lutter contre le SARS-CoV-2.

L'objectif de ce travail est l'étude des pratiques adoptées au CHU de Rouen pendant cette crise sanitaire, et plus précisément sur la prescription de l'association antirétrovirale par lopinavir/ritonavir, qui a été choisie au CHU De Rouen comme traitement spécifique dans la majorité des indications des malades infectés par la COVID-19 à un stade avancé. Cette association utilisée initialement chez les patients infectés par le VIH est responsable de nombreux cas d'intolérances et d'interactions médicamenteuses, et notamment, elle a fait l'objet de surdosages plasmatiques inattendus chez les patients infectés par la COVID-19.

Sur quel référentiel le groupe de travail thérapeutique du CHU s'est-il basé pour choisir le traitement ? À partir de quels critères se sont-ils fondés pour l'instaurer ? Quelles en étaient les contraintes ? Comment les professionnels de santé ont-ils prescrit le traitement dans ce contexte si particulier ? Quel a été le suivi mis en place ? Notre étude s'attachera à répondre à l'ensemble de ces questions dans la troisième partie. Puis les résultats de notre étude nous permettront de discuter cette pratique, et les perspectives pour de futures prises en charge.

1 GENERALITES SUR LES VIRUS

1.1 ORIGINES

Le terme « virus » provient du latin *virus*, signifiant « poison » ou encore « suc, jus, humeur, venin, mauvaise odeur, puanteur, infection ». Déjà utilisé à l'époque de l'Empire romain (753 av. J.-C.), il évolue pour désigner toute entité nocive, jusqu'à ce qu'une approche plus scientifique émerge à partir du XIX^{ème} siècle. A cette époque, Pasteur appelle « virus » tout microorganisme générant une maladie. Ce n'est qu'au début du XX^{ème} siècle, que le terme de virus prendra le sens qu'on lui connaît, c'est-à-dire désignant une catégorie particulière d'agents pathogènes.

Les maladies infectieuses jalonnent notre histoire, et leurs manifestations sont décrites depuis des millénaires (1-3). Entre autres exemples, Hippocrate (460-377 av. J.-C.) évoque l'herpès en parlant de cloques fiévreuses entourant la bouche, les manifestations de la rage sont décrites par Démocrite (460-370 av. J.C.) puis par Aristote (384-322 av. J.C.), celles de la poliomyélite sont observées sur des bas-reliefs égyptiens (figure 1).

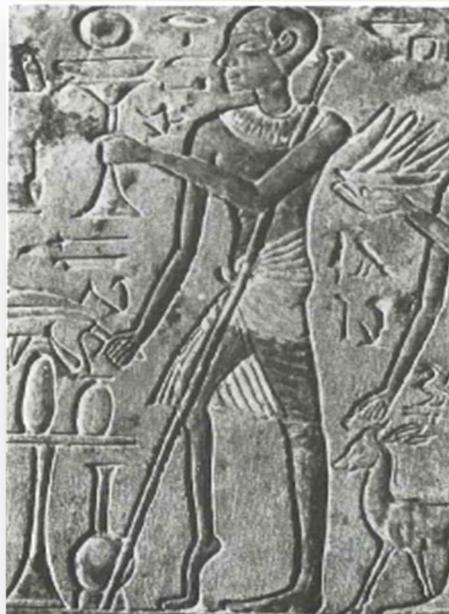


FIGURE 1 - SCULPTURE SUR UNE TOMBE EGYPTIENNE DE LA DIX-NEUVIEME DYNASTIE.

La déformation du pied est caractéristique d'une séquelle de poliomyélite Source : (3) - Page 121

Il est présumé que le pharaon RAMSES V soit mort de la variole, ou « petite vérole » (figure 2). Cette maladie, connue depuis l'Antiquité, est responsable de nombreuses épidémies dans le monde depuis le XV^{ème} siècle et participe même en 1520 à la victoire des conquistadors sur les Aztèques. Le virus de la fièvre jaune équatoriale, après avoir infecté de nombreuses générations en Afrique tropicale, est transmis en Amérique par le biais de l'esclavage. En 1918, la pandémie d'une souche de grippe H1N1, ou grippe « espagnole » fit plus de morts en quelques mois que la guerre mondiale qui la précéda.

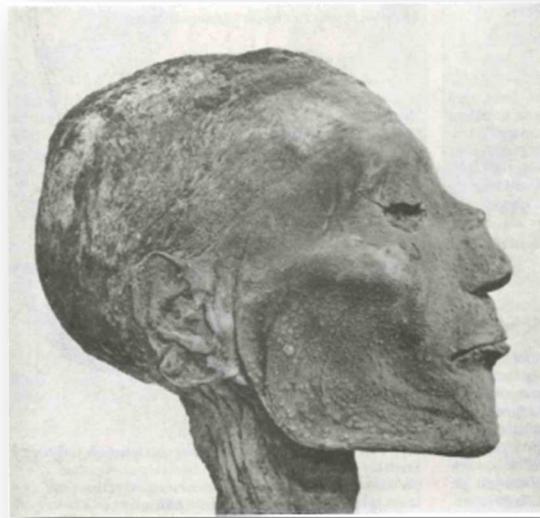


FIGURE 2 - MOMIE DE RAMSES V.

Les lésions du visage sont évocatrices de Variole. Source : (3) - Page 107

Tandis qu'on étudiait les signes cliniques des maladies virales, les virus n'ont été décrits que très tardivement, à la différence des autres agents pathogènes, tels que les bactéries, observées pour la première fois au microscope optique en 1673 par Antonie Van Leeuwenhoek (1632-1723) (3). En effet, ce sont les progrès techniques réalisés depuis une centaine d'années qui ont permis à la virologie d'émerger.

L'étude de la maladie dite « mosaïque du tabac », nom donné en raison des taches colorées (jaunes ou brunes) présentes sur les feuilles de plants de tabac infectés, a conduit à la découverte du premier virus. Ce dernier est nommé en conséquence virus de la mosaïque du tabac (« *Tobacco Mosaic Virus* », le TMV) (4).

En 1884, Louis Pasteur (1822-1895) et son élève C. Chamberland (1851-1908) conçoivent des biofiltres de porcelaine (« les bougies de Chamberland ») permettant de filtrer les liquides et ainsi de retenir les micro-organismes afin que le filtrat obtenu soit exempt de tout pathogène. Ils constatent cependant qu'il subsiste dans le filtrat, des entités plus petites que celles observées jusqu'alors (bactéries, champignons, protozoaires), et douées de pathogénicité. La découverte de ces agents « ultra filtrables », n'appartenant à aucune catégorie de pathogènes connus, est une étape clé dans l'établissement du domaine de la virologie.

En parallèle, le premier à démontrer le caractère infectieux de la mosaïque du tabac est un chimiste et microbiologiste, Adolf Mayer (1843-1942). De l'observation d'extraits de plantes malades marquées par une coloration, un enroulement anormal de leurs feuilles, et une réduction de leur croissance, les rendant impropres à la fabrication de cigares, il conclut à la présence d'une substance infectieuse se transmettant aisément aux plantes saines. Il tente alors d'en identifier la cause, et recherche, en vain, la présence de bactérie ou de champignon. Ceci l'amène à suggérer que l'agent responsable de la mosaïque du tabac est sans doute une bactérie qu'il n'a su ni voir, ni cultiver.

C'est en 1888, que Dimitri Ivanovski (1864-1920) reprenant les travaux de Mayer, démontre, par l'utilisation des bougies de Chamberland, l'implication d'un agent ultra filtrable plus petit que les bactéries dans la transmission de la mosaïque du tabac. Cependant, Ivanovski maintiendra l'explication bactérienne, sous forme de spores ou de toxines (1).

Ce n'est finalement que 10 ans plus tard que le microbiologiste Martinus Beijerinck (1851-1931), réalisant des expériences de diffusion en gel d'Agar, différencie définitivement le TMV d'une bactérie. Il comprendra que l'agent causal de la mosaïque du tabac est un agent infectieux incapable de se multiplier indépendamment de l'hôte (4).

Après la découverte du TMV, qui restera un modèle important dans toutes les études fondamentales sur les virus, les maladies virales vont être rapidement mises en évidence chez les animaux (fièvre aphteuse des bovins en 1898 par F. Loeffler (1852-1915) et P. Frosh (1860-1928)), chez les autres plantes, les champignons, les invertébrés, ou encore chez l'Homme.

Toute culture ou observation directe des virus au microscope optique étant impossible (à la différence des bactéries), plusieurs travaux successifs ont permis d'en savoir plus sur les virus sans pour autant pouvoir les décrire.

En 1911, P. Rous (1879-1970) émet l'hypothèse que le virus du sarcome de Rous (le RSV) est responsable de sarcomes chez la poule, mais ces travaux sont à l'époque, peu considérés par la communauté scientifique. En 1926, A. Carrel (1873- 1945) démontre que les virus ont besoin d'un milieu vivant pour se multiplier, et en 1933, W. Stanley (1904-1971) réalise en 1933, en cristallisant le TMV, que la structure virale est constituée d'acides nucléiques et de protéines (2).

Pour observer et décrire les virus ayant des dimensions de l'ordre du nanomètre (soit 50 000 fois plus petit que le diamètre d'un cheveu), il faudra attendre les années 1920-1930, et l'essor de l'ultracentrifugation, pour réussir à séparer les virus de leur cellule hôte. Vers les années 1940, l'avènement du microscope électronique et l'utilisation intensive des cultures cellulaires, feront connaître à la virologie une ascension fulgurante. Les virus se révèlent être des agents pathogènes possédant une structure très organisée (1-4).

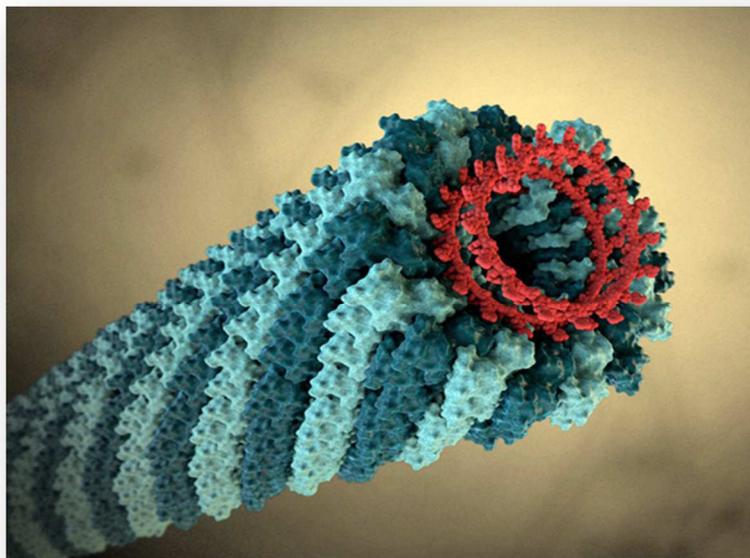


FIGURE 3 - REPRESENTATION EN IMAGE DE SYNTHÈSE DU VIRUS DE LA MOSAÏQUE DU TABAC, LE TMV.

Le TMV est le premier virus observé en microscopie électronique. Il a l'aspect d'une particule en forme de bâtonnets rigides de 150 à 300 nm de long et 15 à 25 nm de large. Source : (5)

1.2 DEFINITION

Les virus sont des entités biologiques composées principalement d'acides nucléiques et de protéines, et sont considérés comme des agents pathogènes à part entière. Dénués de toute machinerie cellulaire, ils sont souvent qualifiés de « parasites intracellulaires obligatoires » puisqu'il leur est indispensable de se répliquer dans une cellule vivante. Ils peuvent parasiter la plupart des organismes vivants comme les plantes, les bactéries, les animaux ou encore les insectes.

C'est en 1953, qu'André Lwoff (1902-1944) énonce les trois caractères fondamentaux faisant des virus des entités originales :

- L'intégralité de l'information génétique virale est supportée par un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN).
- Les virus se reproduisent par réplication à partir de leur matériel génétique.
- Ils ont un parasitisme intracellulaire absolu : n'ayant aucun système enzymatique, et par conséquent aucun système énergétique leur étant propre, ils ne peuvent donc se reproduire qu'au sein de cellules vivantes.

En effet, les virus constituent une forme très élaborée de parasitisme. A l'aide de quelques gènes, les virus peuvent s'infiltrer dans une cellule pour la parasiter, altérer et détourner les fonctions de l'hôte à leur profit. L'objectif final du virus, est de rendre l'organisme hôte en un agent contaminant, capable de propager l'infection et d'assurer sa survie.

Comme précisé précédemment, l'ordre de grandeur des virus est le nanomètre (nm) soit environ 1000 fois plus petit que les bactéries. Précisément, leurs tailles varient de 10 nm (phage f2) ou 20 nm pour les plus petits virus (exemple : les Parvovirus), à 650 nm (cas du Mimivirus), tailles quasi-équivalentes à celles des plus petites bactéries (1 à 10 μm). Malgré leurs petites tailles, au regard de celles d'autres agents pathogènes, les virus peuvent être responsables de désordres complexes pouvant détruire les cellules, puis altérer les tissus, et ainsi induire des relations complexes avec le système immunitaire de l'hôte, pouvant aller jusqu'à la mort du sujet infecté. Les images présentées ci-dessous permettent de comparer la taille d'un virus par rapport aux autres organismes vivants.

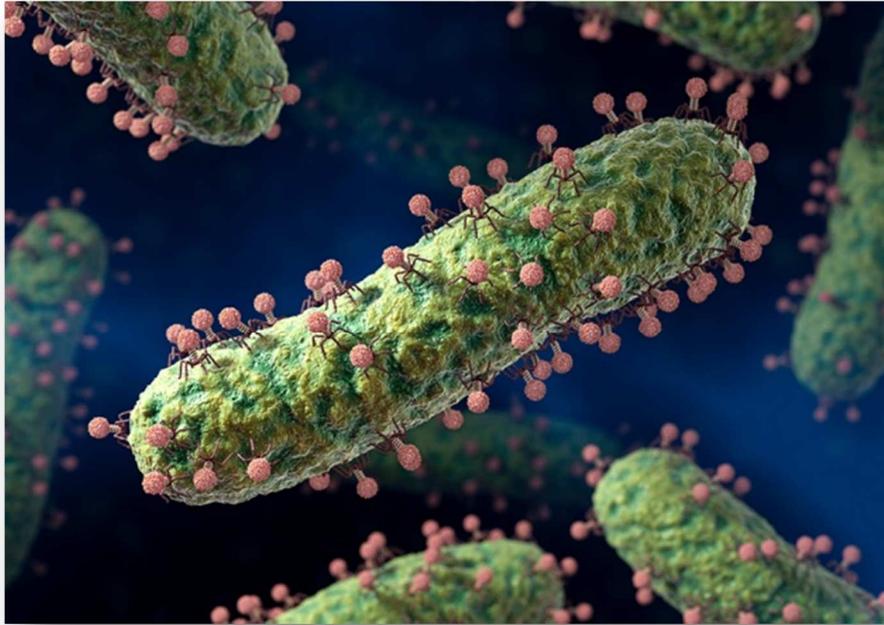


FIGURE 4 - REPRESENTATION EN IMAGE DE SYNTHÈSE DE BACTÉRIOPHAGES.

Les virus de bactéries, nommés bactériophages, dont il existe de nombreux groupes sont tous des virus nus.

Source : (6)

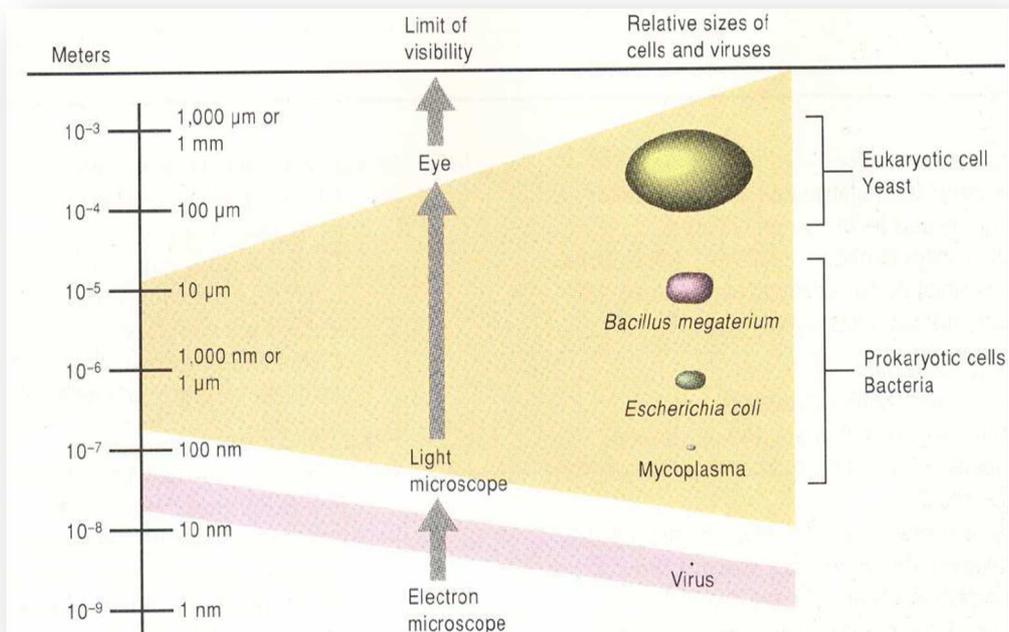


FIGURE 5 - ECHELLE DE TAILLES ENTRE LES CELLULES EUCARYOTES, PROCARYOTES ET LES VIRUS.

Les virus ont une dimension de l'ordre du nanomètre. Source : (7)

Le virus désigne globalement les formes extracellulaires et intracellulaires de ces organismes, et correspond donc à tous les stades du cycle viral.

Le terme « virion », ou « particule virale », ne réfère qu'à la forme extracellulaire du virus, autrement dit à la particule métaboliquement inerte mais porteuse de l'infectiosité, structurellement organisée, visible au microscope électronique, et assurant le transfert de matériel génétique entre les cellules cibles (2).

1.3 STRUCTURE

Les virus ont une structure totalement différente de celle des autres agents pathogènes (bactéries, champignons, parasites...). Comme il est mentionné dans la définition, ils sont tous constitués de deux composants :

- Un seul type d'acide nucléique porteur de l'information génétique : ADN ou ARN.
- Une coque protéique à assemblage autonome : la capside, entourant et protégeant le matériel génétique.

L'ensemble de ces deux composants forme la nucléocapside. Les virus « nus » ne possèdent que l'ensemble de ces deux composants. Les virus dits « enveloppés » possèdent en complément de la nucléocapside, une enveloppe phospholipidique qui l'entoure. La présence ou l'absence de cette enveloppe définit les deux grandes catégories de virus (nus ou enveloppés).

1.3.1 Le génome viral

La particularité du génome viral est la suivante : il est composé soit d'ADN soit d'ARN, à l'inverse des cellules vivantes qui comportent les deux. Le génome peut être à simple brin (monocaténaire), principalement pour les virus à ARN, ou à double brin (bicaténaire), pour la majorité des virus à ADN. Ces brins peuvent être linéaires ou circulaires.

Une cellule humaine dispose de plus de 60 000 gènes, et la bactérie *Escherichia coli* en possède 4000. Les virus en ont tout au plus 200, et le plus petit virus peut en avoir l'équivalent de 3 à 4. Il est de ce fait plus précis de mesurer la taille du génome viral en nombre de bases.

Pour les génomes monocaténaire, on parle de kilobases (kb), et pour les génomes bicaténaire en paires de kilobases (kpb). La taille du génome viral est très variable. En effet, certains génomes, comme ceux des viroïdes, possèdent quelques centaines de nucléotides, mais en moyenne les virus en possèdent quelques milliers, soit 4 à 5 kb (Entérovirus, Parvovirus...). Certains virus à ADN peuvent même en détenir jusqu' à 300 kb (exemple : Poxvirus). Cependant, tous les virus concourent à une « économie génétique » par divers mécanismes, leur permettant de compacter leurs gènes et ainsi de coder de nombreuses protéines à partir d'un génome de taille minimum. Par exemple, les coronavirus transcrivent leur génome selon une stratégie d'ARN messagers emboîtés. Tous les gènes auront de ce fait une même terminaison de transcription réduisant ainsi le nombre de séquences régulatrices nécessaires.

TABLEAU 1- ILLUSTRATION DES DIFFERENTS GENOMES VIRAUX.

| | ADN | | ARN | |
|--------------------|--|---|---|---|
| | Linéaire | Circulaire | Linéaire | Fragmenté |
| Simple brin |  <i>Parvoviridae...</i> |  <i>phage M13...</i> |  <i>(+) Picornaviridae, Togaviridae... (-) Paramyxoviridae, Rhabdoviridae...</i> |  <i>Orthomyxoviridae...</i> |
| Double brin |  <i>Adénoviridae, Herpesviridae...</i> |  <i>Papillomaviridae...</i> | / |  <i>Reoviridae...</i> |

Concernant les génomes constitués d'ARN, on distingue ceux de polarité positive, les ARN + (même polarité que les ARN messagers, qui sont donc directement traductibles en protéines) de ceux qui ont une polarité négative, les ARN - (qui doivent au préalable être transcrits en ARN + avant d'être traduits). Source : (2)

D'une façon générale, la réplication du génome est beaucoup moins fidèle pour les virus à ARN que pour les virus à ADN. En effet, les ARN polymérases des virus à ARN n'ont pas les mécanismes de détection et de correction d'erreurs de copie dont disposent les virus à ADN. Ainsi, les virus à ARN sont particulièrement sujets à des mutations génétiques (virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite C (VHC), coronavirus (CoV), par exemple).

Le génome viral code pour des protéines dites structurales, qui seront principalement des composants de la capsid, mais aussi pour des protéines dites non structurales, qui sont indispensables à la réplication virale en agissant comme catalyseur enzymatique, et qui ne sont pas incorporées dans le virion.

1.3.2 La capsid

Le génome est protégé du milieu extérieur, dans une structure exclusivement protéique, lui conférant rigidité, résistance et stabilité, et que l'on appelle la capsid. Selon les virus, la symétrie de cette structure est différente. La capsid peut être :

- Tubulaire à symétrie hélicoïdale : une nucléocapsid tubulaire se présente comme un tube enroulé en peloton. On peut représenter les protéines de la capsid comme étant les marches de l'escalier tournant autour d'un axe qu'est le génome viral.

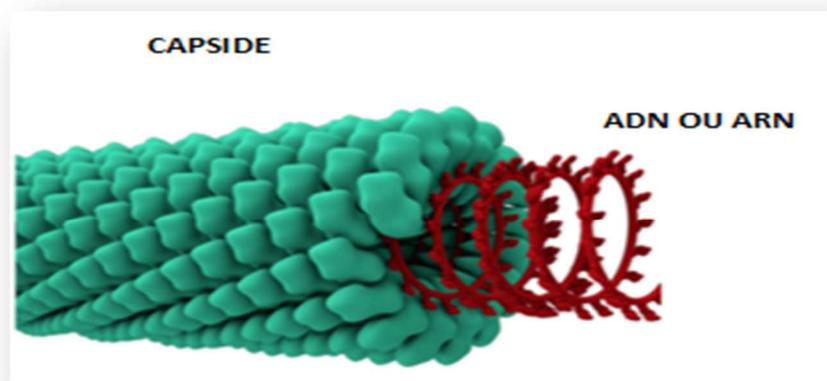


FIGURE 6 - REPRESENTATION EN IMAGE DE SYNTHESE D'UNE CAPSIDE A SYMETRIE HELICOÏDALE.

*Le génome viral conditionne la longueur de la capsid s'enroulant autour.
Exemple de virus : TMV, virus de la rage, virus de la grippe. Source : (5)*

- Polyédrique à symétrie cubique, ou plus communément appelée icosaédrique : environ les deux tiers des virus ont ce type de symétrie. (2). C'est une structure apparentée à un polyèdre régulier à 20 faces triangulaires équilatérales constituées d'hexons et à 12 sommets constitués de pentons. La résultante de l'assemblage de ces sous-unités protéiques est un icosaèdre.

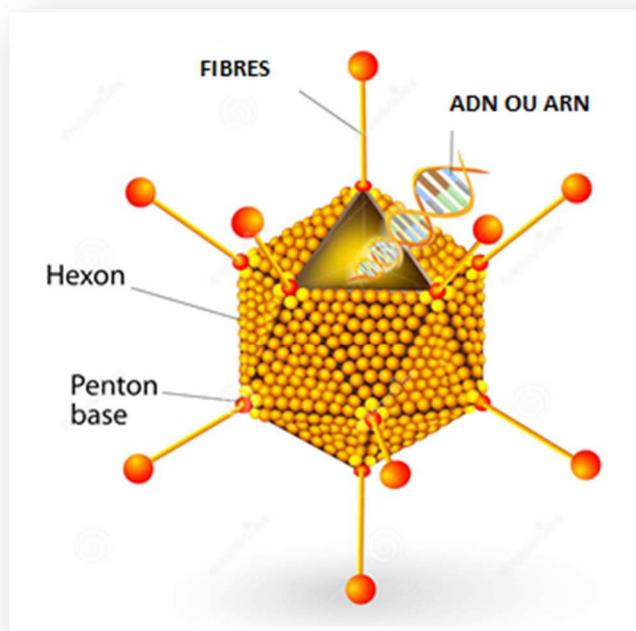


FIGURE 7 - REPRESENTATION EN IMAGE DE SYNTHÈSE D'UNE CAPSIDE A SYMETRIE ICOSAEDRIQUE.

*Contrairement à la nucléocapsidie hélicoïdale, l'acide nucléique empaqueté ne suit pas la symétrie de la capsidie. Tous les virus animaux à ADN, à l'exception des poxvirus, ont une capsidie icosaédrique (exemples : adénovirus, papillomavirus). Pour les virus à ARN, les deux systèmes de symétrie sont retrouvés (exemple : rhinovirus).
Source : (8)*

L'assemblage de ces sous-unités protéiques est un processus spontané, on parle d'autoassemblage. En résulte des répétitions de protéines, appelées capsomères, qui ont la particularité d'avoir une faible énergie, rendant cette coque protectrice très stable.

A leur surface, on note la présence de fibres ou spicules protéiques, responsables de la reconnaissance entre le virus et les cellules hôtes potentielles. Pour les virus nus, cette

capside étant la structure la plus externe, elle permet au virion de s'attacher à la cellule hôte. Pour la seconde catégorie de virus, c'est leur enveloppe qui assure cette étape.

1.3.3 L'enveloppe

C'est une structure facultative, et c'est l'élément le plus externe de la structure des virus enveloppés. La présence ou l'absence d'enveloppe a un rôle important dans le mode de transmission des maladies virales. En effet, la présence de l'enveloppe rend généralement le virus plus fragile.

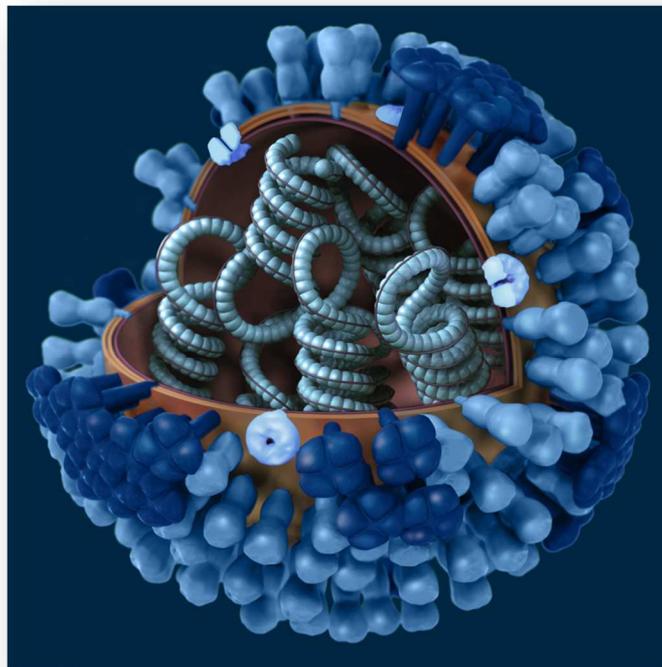


FIGURE 8 - REPRESENTATION EN IMAGE DE SYNTHÈSE DU VIRUS DE LA GRIPPE.

Le virus de la grippe est un virus enveloppé, à capsid hélicoïdale. Source : (8)

L'enveloppe a une double origine : virale et cellulaire. Elle est composée de deux principaux éléments : d'une part, de phospholipides, dérivant de la membrane plasmique, ou d'une membrane intracellulaire de la cellule hôte, qu'elle acquiert lors du bourgeonnement (dernière étape du cycle viral) ; et d'autre part, de protéines, codées par le génome viral. Cette composition lipido-protéique rend l'enveloppe complexe, mais surtout la contraint à

présenter la même fragilité que les membranes cellulaires dont elle dérive. Dégradée par les enzymes digestives, les virus enveloppés sont très instables dans le tube digestif et ne résistent donc pas dans les selles. Ainsi que dans le milieu extérieur, car inactivés par deux facteurs : la température et la dessiccation. A *contrario*, les virus nus sont globalement beaucoup plus résistants dans ces deux milieux.

1.4 CLASSIFICATION

Les premières propositions de classification datent de 1937 et reposent sur les manifestations cliniques causées par les virus. La classification des virus a par la suite été modifiée et s'est basée sur différents éléments comme la nature de l'hôte, le tropisme cellulaire, le pouvoir et le mode de transmission, etc...

En 1962, A. Lwoff, propose, avec R. Home, et P. Tournier, une classification qui découle des 3 paramètres fondamentaux des virus qu'il avait évoqué en 1953, et que nous avons précédemment décrits. Il s'agit de la classification LHT, encore utilisée actuellement.

TABLEAU 2 - CLASSIFICATION LHT EN 1969.

| Nucleic acid | Capsid symmetry | Naked (N) or enveloped (E) | Helical diameter or no. of capsomeres | | |
|--------------|-----------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------|
| DNA | H | N | 50 Å | Inoviridae | |
| | | E | ? | Poxviridae | |
| | C | N | | 12 | Microviridae |
| | | | | 32 | Parvoviridae |
| | | | 42 | Densoviridae | |
| | | | 72 | Papilloviridae | |
| | | | 252 | Adenoviridae | |
| | | | 812 | Iridoviridae | |
| | B | E | 162 | Herpesviridae | |
| | | N Urovirales | | Phages with tail | |
| RNA | H | N Rhabdovirales | 90 Å | Myxoviridae | |
| | | | 180 Å | Paramyxoviridae | |
| | C | E Sagovirales | | Stomatoviridae | |
| | | | | Thylaxoviridae | |
| | N Gymnovirales | | 32 | Napoviridae | |
| | | | 92 | Reoviridae | |
| | | | ? | Blue tongue virus (sheep) | |
| | | | ? | Encephaloviridae | |
| | | E Togavirales | | | |

Aperçu général du monde viral tel que nous le concevions en 1969. Source : (9)

Depuis 1962, le système LHT s'est élargi et de nouvelles familles ont trouvé leur place dans cette classification.

Le Comité International de Taxonomie Virale (ICTV) définit les différents niveaux hiérarchiques de nomenclature, et en a élaboré une classification universelle. Celle-ci est basée sur la structure virale et sur leur mode de répllication, et non pas sur leur pouvoir pathogène ni leur taille, puisque ces propriétés ne permettent de comprendre qu'en partie leur mode de transmission. Elle inclut actuellement, de manière décroissante, 55 ordres (suffixe **–virales**), 168 familles (suffixe **–viridae**), une centaine de sous-familles (suffixe **–virinae**), plus de 1400 genres (suffixe **–virus**) et jusqu'à près de 6600 espèces de virus différents, infectant animaux (dont l'homme), plantes et bactéries (10).

TABLEAU 3 - PRINCIPALES FAMILLES DE VIRUS HUMAINS A ADN.

| Famille | Sous-famille | Genre | Exemple d'espèce (nom courant du virus) | Enveloppe |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---|-----------|
| <i>Adenoviridae</i> | – | <i>Mastadenovirus</i> | Adénovirus | – |
| <i>Herpesviridae</i> | <i>Alphaherpesvirinae</i> | <i>Simplexvirus</i> | Herpesvirus simplex | + |
| | | <i>Varicellovirus</i> | Varicelle-zona | + |
| | <i>Betaherpesvirinae</i> | <i>Cytomegalovirus</i> | Cytomégalovirus | + |
| | | <i>Roseolovirus</i> | Herpèsvirus humain 6 | + |
| | | <i>Lymphocryptovirus</i> | Virus Epstein-Barr | + |
| <i>Gammaherpesvirinae</i> | <i>Rhadinovirus</i> | Herpèsvirus humain 8 | + | |
| | – | <i>Polyomavirus</i> | Virus JC | – |
| <i>Papillomaviridae</i> | – | <i>Alphapapillomavirus</i> | Papillomavirus humain 16 | – |
| <i>Parvoviridae</i> | <i>Parvovirinae</i> | <i>Betapapillomavirus</i> | Papillomavirus humain 5 | – |
| | | <i>Erythrovirus</i> | Virus B19 | – |
| <i>Poxviridae</i> | <i>Chordopoxvirinae</i> | <i>Dependovirus</i> | Virus adénovirus-associé 2 | – |
| | | <i>Orthopoxvirus</i> | Vaccine | + |
| | | <i>Parapoxvirus</i> | Virus de l'orf | + |
| <i>Hepadnaviridae</i> | – | <i>Molluscipoxvirus</i> | Virus du molluscum contagiosum | + |
| | | <i>Orthohepadnavirus</i> | Virus de l'hépatite B | + |

Source : (11)

TABLEAU 4 - PRINCIPALES FAMILLES DE VIRUS HUMAINS A ARN.

| Famille | Sous-famille | Genre | Exemple d'espèce (nom courant du virus) | Enveloppe |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------------|--|-----------|
| <i>Picomaviridae</i> | - | <i>Enterovirus</i> | Poliovirus | - |
| | | <i>Hepatovirus</i> | Virus de l'hépatite A | - |
| | | <i>Paréchovirus</i> | Paréchovirus humain | - |
| | | <i>Rhinovirus</i> | Rhinovirus humain | - |
| <i>Caliciviridae</i> | - | <i>Norovirus</i> | Virus Norwalk | - |
| | | <i>Sapovirus</i> | Virus Sapporo | - |
| <i>Astroviridae</i> | - | <i>Mamastrovirus</i> | Astrovirus humain | - |
| <i>Coronaviridae</i> | - | <i>Coronavirus</i> | Coronavirus humain 229E | + |
| <i>Flaviviridae</i> | - | <i>Flavivirus</i> | Virus de la fièvre jaune | + |
| | | <i>Hepacivirus</i> | Virus de l'hépatite C | + |
| <i>Togaviridae</i> | - | <i>Alphavirus</i> | Virus Chikungunya | + |
| | | <i>Rubivirus</i> | Virus de la rubéole | + |
| <i>Rhabdoviridae</i> | - | <i>Vesiculovirus</i> | Virus de la stomatite vésiculeuse | + |
| | | <i>Lyssavirus</i> | Virus de la rage | + |
| <i>Paramyxoviridae</i> | <i>Paramyxovirinae</i> | <i>Respirovirus</i> | Virus parainfluenza | + |
| | | <i>Morbillivirus</i> | Virus de la rougeole | + |
| | | <i>Rubulavirus</i> | Virus des oreillons | + |
| | <i>Pneumovirinae</i> | <i>Henipavirus</i> | Virus Hendra | + |
| | | <i>Pneumovirus</i> | Virus respiratoire syncytial | + |
| | | <i>Metapneumovirus</i> | Métopneumovirus humain | + |
| <i>Filoviridae</i> | - | <i>Marburgvirus</i> | Virus Marburg | + |
| | | <i>Ebolavirus</i> | Virus Ebola Zaïre | + |
| <i>Bornaviridae</i> | - | <i>Bornavirus</i> | Virus de la maladie de Borna | + |
| <i>Orthomyxoviridae</i> | - | <i>Influenzavirus A</i> | Virus de la grippe A | + |
| | | <i>Influenzavirus B</i> | Virus de la grippe B | + |
| | | <i>Influenzavirus C</i> | Virus de la grippe C | + |
| <i>Bunyaviridae</i> | - | <i>Orthobunyavirus</i> | Virus Bunyamwera | + |
| | | <i>Hantavirus</i> | Virus Hantaan | + |
| | | <i>Nairovirus</i> | Virus de la fièvre hémorragique Congo Crimée | + |
| | | <i>Phlebovirus</i> | Virus de la fièvre de la vallée du Rift | + |
| | | <i>Arenavirus</i> | Virus Lassa | + |
| <i>Reoviridae</i> | - | <i>Orthoreovirus</i> | Réovirus humain | - |
| | - | <i>Rotavirus</i> | Rotavirus humain | - |
| | | <i>Coltivirus</i> | Virus de la fièvre à tique du Colorado | - |
| | | <i>Deltaretrovirus</i> | HTLV | + |
| | - | <i>Lentivirus</i> | Virus de l'immunodéficience humaine | + |
| | | <i>Hepevirus</i> ^a | Virus de l'hépatite E | - |
| | - | <i>Deltavirus</i> ^a | Virus de l'hépatite delta | + |

^a Genre actuellement non classé dans une famille. HTLV : *human T-lymphotropic virus*.

Source : (11)

1.5 MULTIPLICATION DES VIRUS

La multiplication des virus se fait en plusieurs phases.

La première, indispensable à la pénétration du virus, est celle de l'attachement à la cellule hôte. C'est la reconnaissance de la surface de la cellule hôte par le virion. Cette liaison aux récepteurs membranaires de la cellule se fait, pour les virus nus, par les protéines de la capsid, et pour les virus enveloppés, par les glycoprotéines d'enveloppe. Cette liaison spécifique entre un virion et certains récepteurs définit le tropisme cellulaire (un virus donné ne peut infecter qu'un nombre restreint de cellules) et de ce fait, un tropisme d'hôte (un virus donné ne peut infecter qu'un nombre restreint d'espèces animales). Pour illustrer ce propos, le VIH est un bon exemple puisqu'il ne peut infecter qu'un nombre limité de cellules (les lymphocytes T CD4+ et les macrophages) expliquant ainsi toute sa pathogénicité. A l'inverse, les coronavirus eux, se fixent à un récepteur spécifique présent de façon ubiquitaire dans notre organisme, nommé ACE2, présents sur différentes cellules du système respiratoire, digestif, cardiaque et même rénal, à l'origine de la diversité des symptômes.

Il existe 3 modes de pénétration :

- L'endocytose, médiée par des récepteurs viraux, est essentiellement utilisée par les virus nus. Elle correspond à une adsorption du virus par la cellule hôte, formant une vésicule autour de la capsid. Le virus est transloqué jusque dans un endosome qui dégènera en lysosome, puis sera finalement libéré dans le cytoplasme.
- La fusion concerne uniquement les virus enveloppés. Elle permet une pénétration directe de la capsid dans le cytoplasme de la cellule. En effet, comme son nom l'indique, l'enveloppe virale et la membrane cytoplasmique (de composition proche) fusionnent, conduisant à la formation d'un pore permettant ainsi le passage de la capsid vers le milieu intracellulaire.
- Enfin, la translocation est un mécanisme particulier, et ne concerne, en l'état actuel des connaissances, que le genre *Entérovirus*. La fixation du virion sur le récepteur induit un changement de conformation, créant un pore permettant ainsi le passage de la capsid.

La capsid est dégradée dans la cellule (phase de décapsidation), permettant la libération du matériel génétique, qui pourra ensuite être utilisé par la machinerie cellulaire.

S'ensuit la réplication de la cellule, l'expression des enzymes virales nécessaires à la multiplication, la synthèse des protéines structurales et des enzymes contenues dans la capside.

Enfin, l'assemblage des protéines virales synthétisées, permet de reformer une capside, et ainsi d'y incorporer les nouveaux génomes viraux, également fabriqués par la cellule. La libération du virus se fait par éclatement cellulaire (lyse cellulaire) pour les virus nus, et par bourgeonnement pour les virus enveloppés. Le bourgeonnement consiste en une évagination de la membrane cellulaire, conférant au virus son enveloppe. Les nouveaux virus générés par la cellule sont infectieux, et pourront parasiter de nouvelles cellules.

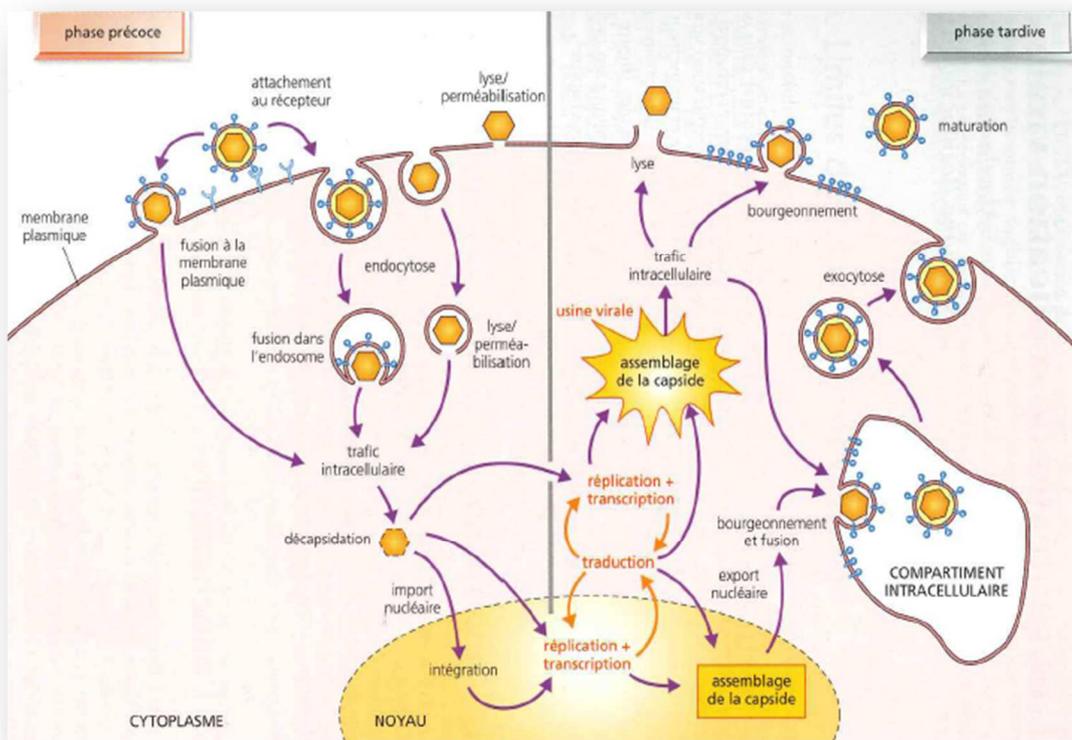


FIGURE 9 - ILLUSTRATION DES ETAPES COMMUNES AU CYCLE INFECTIEUX DES VIRUS.

Source : (12)

1.6 PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES VIRALES

Les thérapies antivirales connaissent un développement lent et difficile. Leur arsenal est limité ; c'est en partie la conséquence des propriétés intrinsèques liées aux virus. En effet, leur parasitisme intracellulaire obligatoire, leur variabilité génétique et la diversité des mécanismes de réplifications sont des obstacles à la recherche de traitements optimaux, spécifiques et non cytotoxiques. L'aciclovir, médicament actif contre les virus de l'Herpès (Prix Nobel de médecine en 1988), a été en 1985 la première molécule à activité antivirale administrée par voie orale.

Un autre mécanisme de protection contre les infections virales est la vaccination. Bien plus ancienne, son intérêt préventif tant au niveau individuel que collectif, lui a permis un développement plus soutenu que celui des thérapies médicamenteuses antivirales. Si les vaccins assurent une excellente protection durable (poliomyélite, rougeole, rubéole, grippe, rage, hépatite B...), ils tardent, malheureusement, à apparaître dans certaines maladies devenues pandémiques, comme les infections liées au VIH et au VHC. L'émergence de ces maladies mortelles a permis le développement de nouvelles molécules et de nouveaux concepts en thérapie antivirale. Les antiviraux visent à empêcher la multiplication virale et chaque étape du cycle est une cible virale ou pharmacologique potentielle. L'approche classique consiste à cibler les enzymes virales spécifiques. Les antiviraux sont généralement virostatiques, et peuvent être utilisés en association pour une meilleure efficacité. Les différentes classes pharmacologiques disponibles doivent être utilisées avec précaution du fait des effets indésirables nombreux, et des interactions médicamenteuses possibles (induction/inhibition de certains cytochromes).

Enfin, l'utilisation de traitements ciblant les interactions entre le virus et le système immunitaire : les chimiokines, telles que les interférons (IFN) ou l'interleukine 2 (IL-2), constitue désormais une nouvelle voie, qui a déjà démontré son intérêt pour le traitement du VIH et du VHC.

Le plus souvent lors d'une infection virale sont prescrits des traitements symptomatiques, notamment, des médicaments antalgiques et antipyrétiques. Peuvent être proposés dans certains cas, des médicaments ciblant certains symptômes plus spécifiques comme des antiémétiques ou des anti-diarrhéiques. Et selon le cas, un traitement local peut

être indiqué, comme des antiseptique pour les lésions cutanées (rougeole, varicelle...). Bien que les antibiotiques n'aient aucun effet sur les virus, ils peuvent être associés au traitement antiviral lorsqu'un risque de surinfection bactérienne est présent.

2 LE SARS-COV-2

2.1 LES EPIDEMIES DE CORONAVIRUS

Les coronavirus (CoV) appartiennent à la famille des *Coronaviridae*. Ils doivent leur nom à la présence sur leur surface de franges s'apparentant à une couronne, provenant du mot latin *corona*.

Les CoV sont des virus ubiquitaires ayant une très grande variété d'hôtes. Ils infectent les humains ainsi que divers autres animaux, notamment les oiseaux et les mammifères. Chez plusieurs espèces d'élevage, cette famille de virus est responsable de maladies graves. Ils ont été identifiés comme des agents pathogènes humains depuis les années 1960. Les maladies qu'ils provoquent sont variées mais touchent principalement les systèmes respiratoires et digestifs. Ils ne sont diagnostiqués que très rarement car ils provoquent, la plupart du temps, des infections respiratoires bénignes de résolution spontanée, et qu'aucun traitement antiviral spécifique n'a été développé à ce jour (13).

Jusqu'en 2002, les CoV n'étaient perçus comme un risque que pour les populations susceptibles de développer des complications telles que des pneumonies respiratoires (immunodéprimées et nourrissons). Toutefois, au cours des vingt dernières années, trois épidémies graves de pneumonies à coronavirus ont émergé en lien avec trois nouveaux coronavirus : le SARS-CoV-1, le MERS-CoV, et le SARS-CoV-2.

Le premier coronavirus à avoir entraîné une maladie grave chez l'Homme, appelé SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus* ou SRAS en Français pour syndrome respiratoire aigu sévère) puis nommé SARS-CoV-1 suite à l'apparition du SARS CoV-2, a été découvert en novembre 2002 en Chine du Sud-Est, dans la province de Guangdong. Il représente la première menace de pandémie du 21^{ème} siècle chez les coronavirus car responsable d'une forme dangereuse de pneumonie, il est transmis de l'animal (la civette masquée, mammifère proche de la mangouste) à l'Homme, puis d'Homme à Homme. Les signes de l'infection étaient marqués par une détresse respiratoire aigüe, voire le décès des personnes infectées. Le virus s'est ensuite propagé au Vietnam, à Singapour, en Amérique et en Europe. La transmission interhumaine de ce coronavirus s'est faite par voie

aérienne, par des contacts directs avec une personne infectée, ou indirectement *via* des objets souillés par des sécrétions. En France, une surveillance épidémiologique avait été mise en place dès le déclenchement de l'alerte internationale. Tous les cas devaient être signalés aux autorités de santé et placés en isolement strict. Les personnes contacts des cas probables étaient isolées pendant 10 jours à domicile, et suivies quotidiennement pour prévenir les risques de contamination. Au total, entre mars et juillet 2003, en France, 437 cas possibles ont été signalés. Seuls quatre cas ont été confirmés par des analyses PCR, et un décès a été officiellement rapporté. Cette épidémie aura duré huit mois (de fin novembre 2002 à juillet 2003), causant plus de 8000 cas probables à travers le monde rapportés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dont 774 décès, répartis dans 30 pays (14).

En 2012, une épidémie due à un nouveau coronavirus, nommé MERS-CoV (*middle east respiratory syndrome coronavirus*), a émergé en Arabie Saoudite. Les données scientifiques actuelles semblent indiquer que le dromadaire est un hôte réservoir majeur du MERS-CoV et la source animale de l'infection chez l'homme (15). Ce virus, transmissible comme tous les coronavirus essentiellement par voie aérienne, *via* les gouttelettes en suspension dans l'air, était peu contagieux, mais responsable d'une maladie bien plus grave. Ainsi, en novembre 2019, l'OMS rapportait un total de 2 494 cas confirmés et de 858 décès, recensés dans 27 pays. La grande majorité de ces cas a été observée en Arabie Saoudite (2 102 cas et 780 décès). En France, deux cas ont été identifiés en 2013. Une surveillance des cas importés des zones à risque connues est toujours en place puisqu'une transmission à faible ampleur du MERS-CoV persiste.

Un troisième coronavirus transmissible à l'Homme a émergé en Chine en décembre 2019. Il s'agit du SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) qui fait l'objet de notre étude. Une méta-analyse des différentes estimations du temps écoulé jusqu'au dernier ancêtre commun du virus, indique que la pandémie pourrait avoir débuté entre le 6 octobre et le 11 décembre 2019 (16). Les premiers cas ont été signalés en décembre 2019, mais l'existence d'un nouveau coronavirus a été rendue officielle le 7 janvier 2020 par les autorités sanitaires chinoises. On constate le 1^{er} décès lié de façon certaine à l'infection par le SARS-CoV-2, le 11 janvier à Wuhan en Chine. Un mois plus tard, l'OMS nomme la

maladie provoquée par ce nouveau coronavirus, COVID-19 (« Co » pour « corona », « vi » pour « virus », « D » pour « disease », « 19 » pour l'année d'apparition).

Le 30 janvier 2020, l'épidémie touche quatre des cinq continents, l'OMS déclare que l'épidémie liée au virus SARS-CoV-2 constitue une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). On comptait alors près de 7800 cas confirmés et 170 décès, contre plus de 17 millions en juillet 2020, dont 600 000 décès. C'est à partir du 11 mars 2020, que la COVID-19 est qualifiée par l'OMS de pandémie mondiale. En France, les premiers cas ont été recensés le 24 janvier 2020. Un mois plus tard, le nombre de cas augmente en l'espace de quelques jours, dépassant les 100 cas. Le 17 mars, marquant le début du confinement en France, 7730 cas et 175 décès sont répertoriés. Quelques jours plus tard, le seuil de 10 000 cas est franchi et celui des 100 000 le sera le 14 avril. Le 31 juillet, on compte plus de 180 000 cas confirmés et 30 000 décès (17,18). Une chronologie détaillée des faits est disponible en annexe 1.

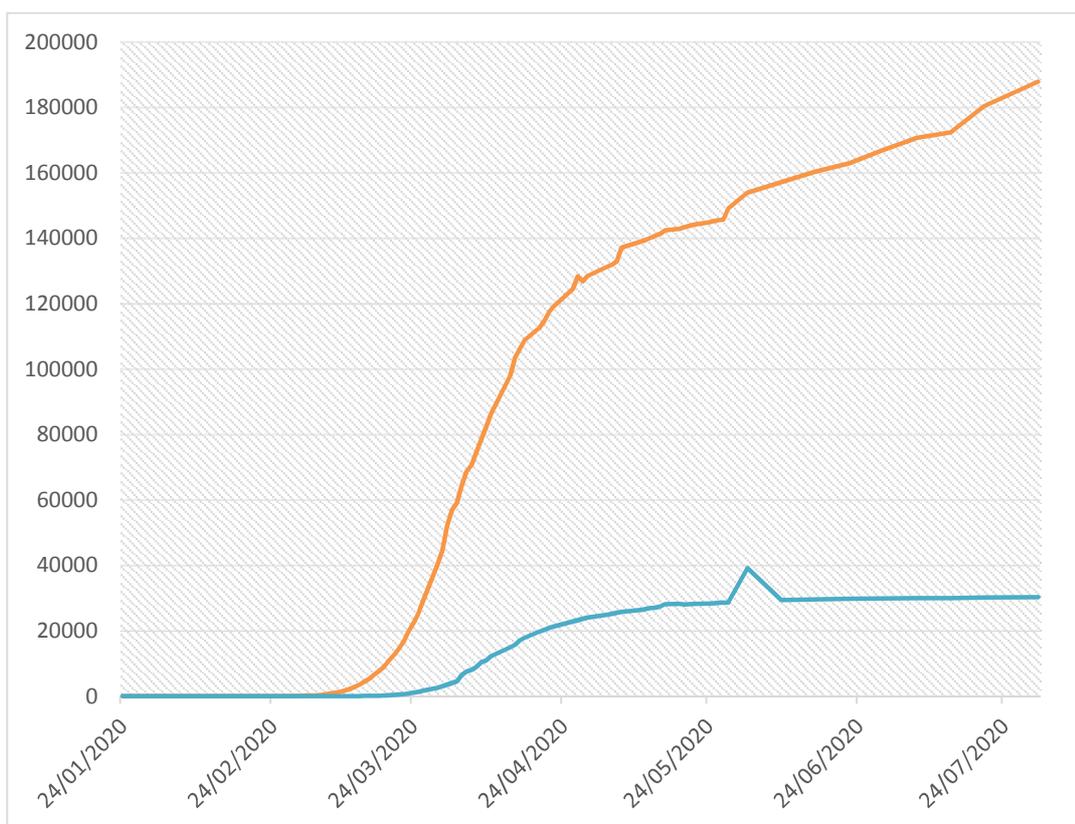


FIGURE 10 - NOMBRE DE CAS CUMULES (EN ORANGE) ET DECES (EN BLEU) EN FRANCE A PARTIR DU 24/01/20.

Source : (18-20)

Les trois coronavirus émergents ont tous pour ancêtre, des virus isolés chez différentes espèces de chauves-souris. Ils ont vraisemblablement franchi la barrière inter-espèces *via* les sécrétions animales, dans des conditions particulières qui restent à identifier. Des mutations génétiques facilitent probablement cette transmission, permettant au virus d’être reconnu par des récepteurs présents à la surface des cellules humaines. Ces zoonoses ont pour hôte intermédiaire un mammifère. La civette dans le cas du SARS-CoV-1, des camélidés dans le cas du MERS-CoV, et plusieurs publications suggèrent que le pangolin, petit mammifère consommé dans le sud de la Chine, pourrait être impliqué comme hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l’Homme pour le SARS-CoV-2. L’isolement d’une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92% d’homologie) vient conforter cette hypothèse (13,21,22).

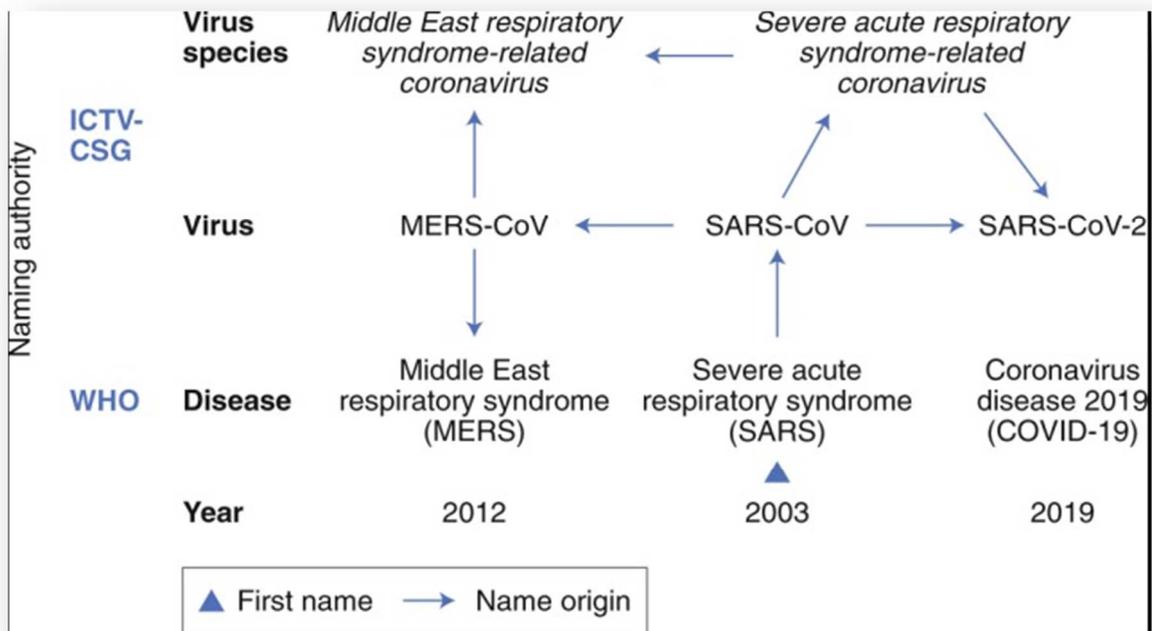


FIGURE 11 - HISTORIQUE DE LA DENOMINATION DES TROIS CORONAVIRUS ZOOTIQUES.

En relation avec la taxonomie des virus et des maladies engendrées. Source : (23)

2.2 TRANSMISSION DU VIRUS

Divers modèles sont élaborés pour comprendre le développement des épidémies et notamment, le paramètre R_0 , décrivant le nombre moyen de nouvelles infections générées par un individu malade. Si ce nombre est inférieur à 1, alors l'épidémie tendra à s'éteindre, tandis qu'elle pourra persister, voire s'étendre à la population entière, si R_0 est supérieur à 1. Le R_0 de l'épidémie de la COVID-19, est compris entre 2,2 à 5,7 selon la localisation géographique, le stade de la maladie, et si la transmission à laquelle on se réfère est nosocomiale ou est celle de la population générale (13,17).

La transmission interhumaine du virus se fait essentiellement par voie aérienne par l'émission de gouttelettes respiratoires. L'infection se fait soit par contact direct avec une muqueuse, soit par contact indirect avec une surface contaminée. Les gouttelettes peuvent être transportées par l'air et projetées à plusieurs mètres de distance (un échantillon s'est révélé être positif dans la sortie d'évacuation de l'air dans la chambre d'un patient COVID) mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre pendant 3 heures après une aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée démontrant une transmission par aérosols (17,24–26). En revanche, il peut survivre plus longtemps sur les surfaces. Sa stabilité est de 4 heures sur le cuivre, passe à 24 heures sur des surfaces en carton, et est retrouvé jusqu'à 72 heures sur le plastique et l'acier inoxydable. Ces résultats sont comparables aux résultats obtenus pour la stabilité environnementale du SARS-CoV-1 (24).

Le génome viral a également été détecté dans les eaux usées, ainsi que dans les fèces (27–29), mais sur un nombre limité de patients dont les échantillons étaient collectés à différents stades de la maladie. Si certains virus ont pu être cultivés, vivants, à partir des selles (30) et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains (31), une transmission féco-orale n'a pas été démontrée de manière significative (32,33). De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer, bien que quelques cas suspects aient été rapportés (34). Enfin l'isolement du génome viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (35).

La période d'incubation chez les adultes et les enfants est comprise entre 2 et 14 jours suivant l'exposition, avec une médiane de 5 jours. Chez 97,5% des patients symptomatiques,

les manifestations cliniques apparaissent au cours des 11 premiers jours suivant l'exposition au virus (17).

Une charge virale élevée est souvent détectée aux alentours de l'apparition des symptômes, puis décroît régulièrement jusqu'à la limite de détection à 3 semaines. Cela suggère que le SARS-CoV-2 peut être facilement transmissible à un stade précoce de l'infection. Le génome viral a en effet été identifié dans des échantillons des voies respiratoires 1 à 2 jours avant l'apparition des symptômes. Ce profil est proche de celui de la grippe, mais contraste avec ceux du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV, puisque pour ces deux derniers, la charge virale culmine entre 10 et 14 jours après l'apparition des symptômes (36). Par conséquent, la période de contagiosité débuterait dès la phase présymptomatique, 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes, et atteindrait un pic à -0,7 J. Puis la contagiosité diminuerait rapidement dans les 7 jours. Les taux réels de transmission asymptomatique ne sont pas encore connus puisque beaucoup d'infections ne sont pas documentées, mais son estimation est de 50% (17,37).

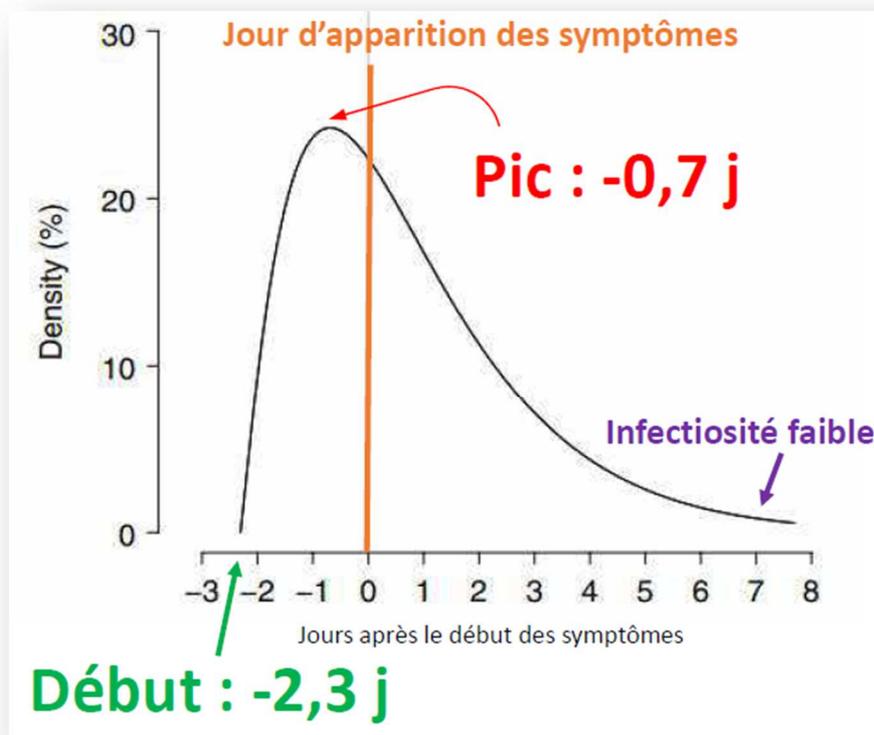


FIGURE 12 - REPRESENTATION DE L'EVOLUTION DE LA CHARGE VIRALE DU SARS-COV-2 CHEZ UN PATIENT SYMPTOMATIQUE.

Source : (17)

Le génome viral peut persister dans les voies respiratoires jusqu'à huit jours dans les cas bénins (38), et plus longtemps dans les cas plus graves, avec un pic dans la deuxième semaine suivant l'infection (38,39). Une excrétion du virus est observée jusqu'à 4 semaines après les premiers symptômes. La durée médiane de détection de l'ARN viral est observée pendant 20 jours après le début de la maladie. Une excrétion prolongée du virus a été signalée dans les écouvillons nasopharyngés (jusqu'à 63 jours chez les patients adultes) (40,41).

Il n'existe actuellement aucun traitement, curatif ou prophylactique, contre la COVID-19. Plusieurs essais cliniques sont en cours. En l'état actuel des connaissances, le meilleur moyen de réduire le risque d'être infecté ou de propager la maladie est le respect d'une distance physique d'un mètre ou plus et du port d'un masque facial. Les autorités françaises surveillent de près cette épidémie et d'énormes ressources ont été mobilisées pour l'endiguer (42).

2.3 STRUCTURE ET CLASSIFICATION

L'ordre « *Nidovirales* » comprend les virus qui utilisent un ensemble imbriqué d'ARNm nécessaires à leur réplication. Les coronavirus appartiennent à cet ordre, et plus précisément à la famille des *Coronaviridae*. Il existe 2 sous-familles de *Coronaviridae*, dont l'une, qualifiée d'*Orthocoronavirinae*, est composée de quatre sous-groupes, appelés alpha, beta, delta et gamma. Les coronavirus qui infectent les humains sont au nombre de 7 et appartiennent à deux de ces genres (les coronavirus alpha et bêta).

On retrouve dans le genre beta (*Betacoronavirus*) le SARS-CoV-1, le MERS-CoV, et le SARS-CoV-2 (23,43).

| | | | | |
|---|----------------------------------|---|--------------------------------------|---------------|
| - | Phylum: <i>Pisuviricota</i> | Kingdom: <i>Orthornavirae</i> | 3 classes | |
| + | Class: <i>Duplopiviricetes</i> | Phylum: <i>Pisuviricota</i> | 1 order | |
| - | Class: <i>Pisoniviricetes</i> | Phylum: <i>Pisuviricota</i> | 3 orders | |
| - | Order: <i>Nidovirales</i> | Class: <i>Pisoniviricetes</i> | 8 suborders | |
| + | Suborder: <i>Abnidovirineae</i> | Order: <i>Nidovirales</i> | 1 family | |
| + | Suborder: <i>Amidovirineae</i> | Order: <i>Nidovirales</i> | 4 families | |
| - | Suborder: <i>Cornidovirineae</i> | Order: <i>Nidovirales</i> | 1 family | |
| → | - | Family: <i>Coronaviridae</i> | Suborder: <i>Cornidovirineae</i> | 2 subfamilies |
| | - | Subfamily: <i>Letovirinae</i> | Family: <i>Coronaviridae</i> | 1 genus |
| | + | Genus: <i>Alphaletovirus</i> | Subfamily: <i>Letovirinae</i> | 1 subgenus |
| → | - | Subfamily: <i>Orthocoronavirinae</i> | Family: <i>Coronaviridae</i> | 4 genera |
| | + | Genus: <i>Alphacoronavirus</i> | Subfamily: <i>Orthocoronavirinae</i> | 14 subgenera |
| → | - | Genus: <i>Betacoronavirus</i> | Subfamily: <i>Orthocoronavirinae</i> | 5 subgenera |
| | + | Subgenus: <i>Embecovirus</i> | Genus: <i>Betacoronavirus</i> | 5 species |
| | + | Subgenus: <i>Hibecovirus</i> | Genus: <i>Betacoronavirus</i> | 1 species |
| | - | Subgenus: <i>Merbecovirus</i> | Genus: <i>Betacoronavirus</i> | 4 species |
| | | Species: <i>Hedgehog coronavirus 1</i> | Subgenus: <i>Merbecovirus</i> | |
| | | Species: <i>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus</i> | Subgenus: <i>Merbecovirus</i> | |
| | | Species: <i>Pipistrellus bat coronavirus HKU5</i> | Subgenus: <i>Merbecovirus</i> | |
| | | Species: <i>Tylonycteris bat coronavirus HKU4</i> | Subgenus: <i>Merbecovirus</i> | 1 species |
| | + | Subgenus: <i>Nobecovirus</i> | Genus: <i>Betacoronavirus</i> | |
| | - | Subgenus: <i>Sarbecovirus</i> | Genus: <i>Betacoronavirus</i> | 1 species |
| | | Species: <i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i> | Subgenus: <i>Sarbecovirus</i> | |
| | + | Genus: <i>Deltacoronavirus</i> | Subfamily: <i>Orthocoronavirinae</i> | 3 subgenera |
| | + | Genus: <i>Gammacoronavirus</i> | Subfamily: <i>Orthocoronavirinae</i> | 3 subgenera |

FIGURE 13 - POSITION DES CORONAVIRUS AU SEIN DE LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE.

Source : (10)

Ce sont des virus enveloppés, de 60 à 220 nm de diamètre possédant une nucléocapside hélicoïdale (22,44). Dans le chapitre précédent, on considérait que l'enveloppe d'un virus les rendait dans la plupart des cas fragiles. Ce ne serait visiblement pas le cas pour les coronavirus car on le retrouve dans l'environnement et dans les selles. Parmi les glycoprotéines de surface enchâssées dans l'enveloppe (glycoprotéines de spicule S dite protéine spike, glycoprotéine transmembranaire M et la protéine d'enveloppe E), les glycoprotéines S, responsables de l'attachement du virus à la cellule hôte et leur conférant cet aspect de couronne au microscope électronique, seraient à l'origine de cette résistance.

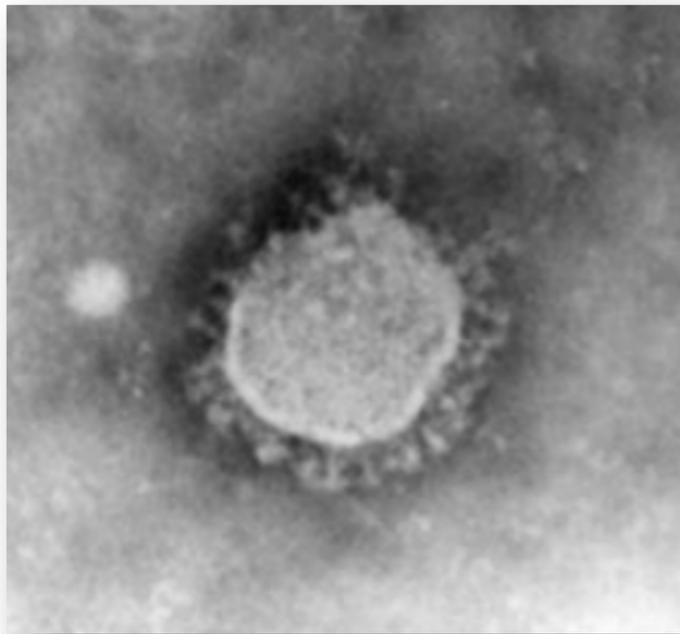


FIGURE 14 - ASPECT D'UN CORONAVIRUS EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.

Source : (45)

Ils possèdent un génome constitué d'ARN linéaire monocaténaire, non segmenté, de polarité positive, et portent une structure coiffe en 5' et est poly-adénylé en 3' leur permettant d'être directement traduit en protéines. Ils ont le génome le plus long parmi les virus à ARN (27 à 32 kb), celui-ci codant pour 7 à 10 protéines.

D'après les preuves génomiques, il est peu probable que le virus soit le produit d'une manipulation *in vitro*, d'un passage en culture cellulaire ou qu'il soit d'origine synthétique. Le 30 janvier 2020, le séquençage complet du SARS-CoV-2 est établi puis partagé par

l'Institut Pasteur. Son génome possède environ 80% d'identité génétique commune avec le SARS-CoV-1 et présente une très forte homologie (96%) avec plusieurs coronavirus retrouvés chez les chauves-souris du genre *Rhinolophus* (*Rhinolophus affinis*), notamment le RaTG13-CoV (22,17,46–51). Une modification aussi importante qu'une recombinaison, aurait fortement réduit le niveau de ressemblance du virus avec les autres coronavirus (50,51).

2.4 PHYSIOPATHOLOGIE

2.4.1 Réplication virale

Comprendre comment le SARS-CoV-2 pénètre dans la cellule et se réplique permet d'obtenir des informations précieuses, à la fois sur sa pathogénèse, mais aussi sur ses cibles médicamenteuses et pour la conception d'un potentiel vaccin.

Des travaux antérieurs sur le SARS-CoV-1 ont démontré que ce virus cible principalement les voies aériennes (les cellules épithéliales alvéolaires, endothéliales vasculaires, et les macrophages pulmonaires notamment), dont les tissus expriment un récepteur cellulaire prédominant, celui de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) (52). Le SARS-CoV-2 ayant de grandes similitudes phylogénétiques avec le SARS-CoV-1, sa liaison à ce même récepteur a été étudiée.

Des expériences réalisées *in vitro* et le séquençage primaire de la protéine de surface S du SARS-CoV-2, ont permis d'établir que cette dernière possède une très haute affinité pour le récepteur ACE2 des cellules humaines (52,53). Une telle affinité est très probablement le produit de mutations et de la sélection naturelle, ce qui renforce l'hypothèse émises par les études réfutant toute origine synthétique en comparant la structure de la protéine Spike du SARS-CoV-2 avec celle d'un coronavirus de chauve-souris (50,54).

La glycoprotéine S exprimée à la surface des particules virales comprend deux sous-unités : S1 et S2. La sous-unité S1 contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire (RBD) et la sous-unité S2, un peptide de fusion. Une modification importante du RBD est observée par rapport au SARS-CoV-1, et confère au SARS-CoV-2 un gain d'affinité pour le

récepteur ACE2, contribuant ainsi à une augmentation de son potentiel infectieux (22,55,56). La liaison entre le RBD et l'ACE2 permet l'attachement du virus à sa cellule hôte.

Il s'ensuit une étape clé de l'entrée du virus, le clivage de la protéine S par des protéases cellulaires. Parmi ces protéases, l'une d'entre elles, présente à la surface de la cellule, la protéase transmembranaire « Sérine Protéase 2 » (TMPRSS-2), est indispensable au passage du virus vers le milieu intracellulaire. Le clivage de la protéine S induit un changement conformationnel et rend accessible le peptide de fusion de la sous-unité S2 pour qu'il puisse assurer la fusion avec la membrane cellulaire. Toutes ces étapes aboutissent à l'entrée du virus dans la cellule par endocytose (17,52,55,57,58).

Le génome viral est libéré dans le cytoplasme de la cellule et est traduit en protéines. Environ un tiers de l'ARN des CoV code pour des protéines structurales comme celles de la membrane, de l'enveloppe et de la nucléocapside. Les deux tiers restants contiennent un cadre ouvert de lecture, appelé ORF1. Sa traduction génère plusieurs polypeptides, pp1a et pp1ab principalement, qui seront alors exposés à des protéines multifonctionnelles munies d'une activité protéase : la nsp3 (contenant des domaines protéases homologues à la papaïne) et la nsp5 appartenant à la famille de la chymotrypsine.

Après maturation protéolytique, les protéines dites non structurales sont produites. Ces dernières possèdent une activité protéase responsable de leur auto-clivage en plusieurs protéines matures ; elles s'assemblent alors pour former une structure appelée complexe réplécase-transcriptase (CRT). Ce complexe est capable de transcrire les ARNm subgénomiques codant à leur tour les protéines structurales, mais aussi de répliquer l'ARN génomique (17,59–61).

L'ARN génomique formé est encapsidé par des protéines virales structurales, dont la protéine N, dans le réticulum endoplasmique. Le virus nouvellement constitué est acheminé à la surface de la cellule infectée en suivant la voie de sécrétion « classique », composée d'un bourgeonnement dans l'appareil de Golgi. Il y acquiert son enveloppe dotée de la glycoprotéine S, puis est libéré dans le milieu extracellulaire par « exocytose », apte à infecter d'autres cellules (57,61,62).

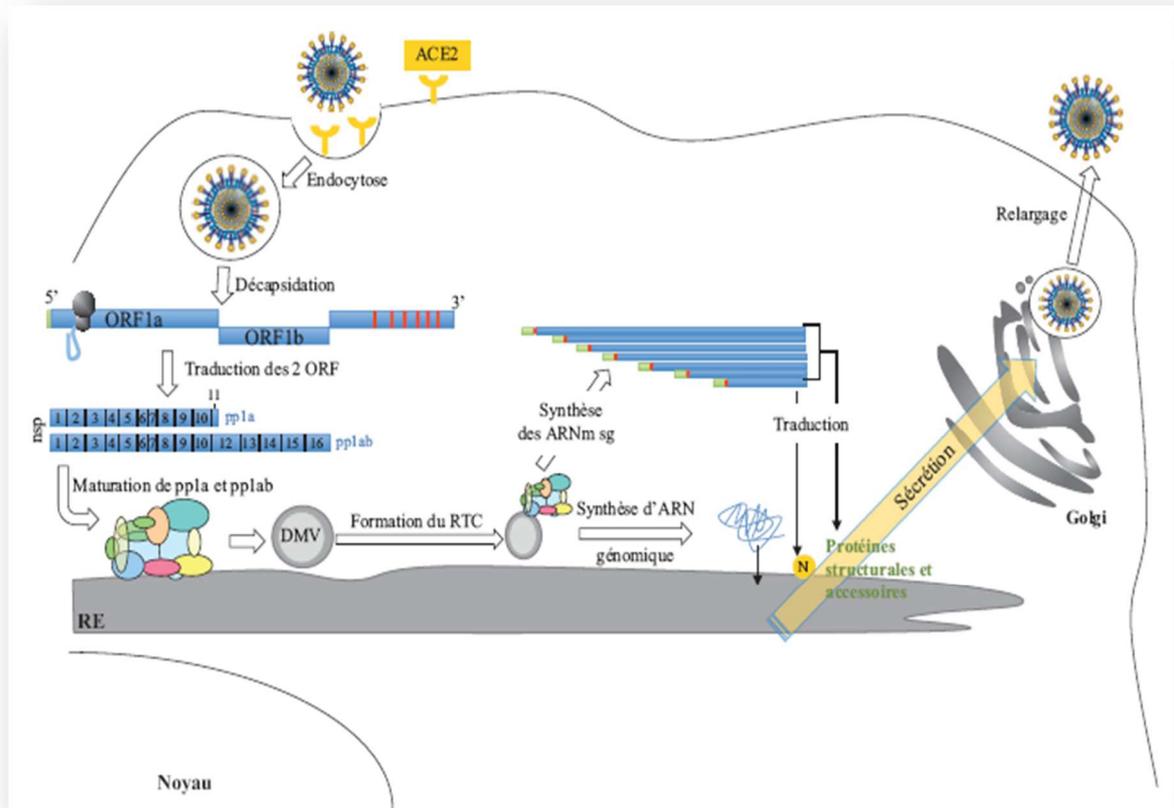


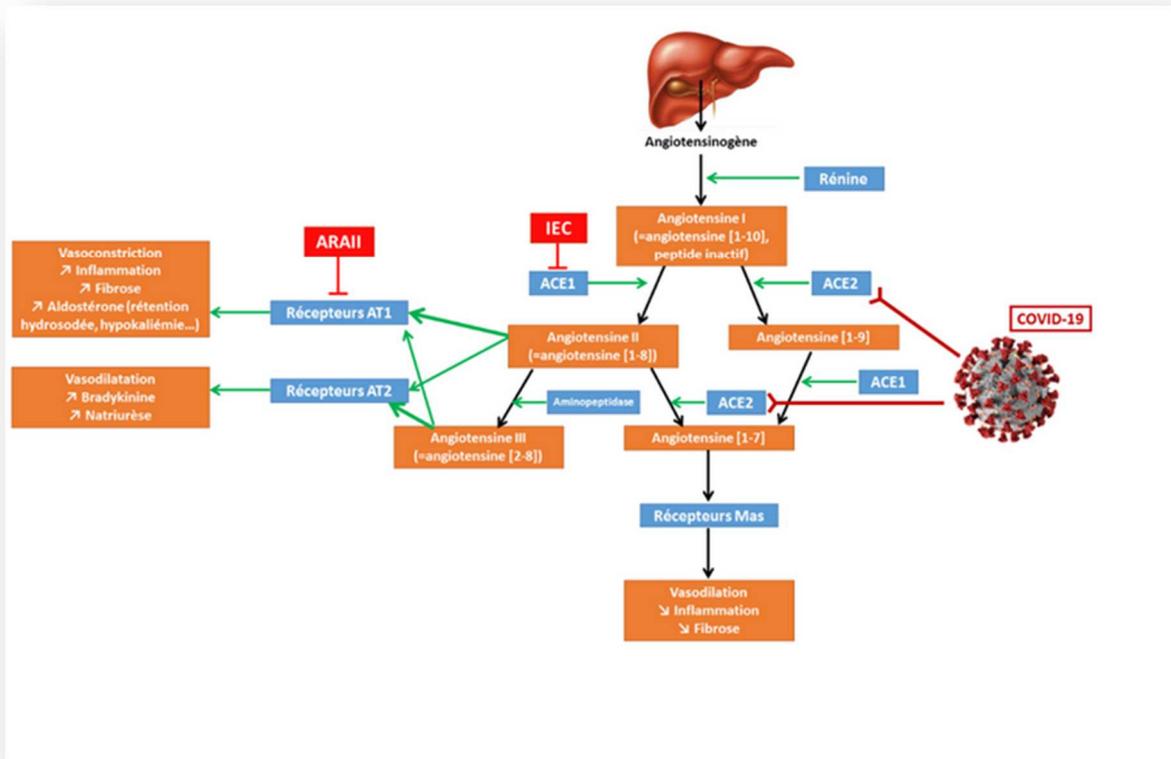
FIGURE 15 - MODELE DU CYCLE REPLICATIF DU SARS-COV-2.

Source : (61)

2.4.2 Complications physiopathologiques

L'ACE2 est une protéine (plus précisément une carboxypeptidase) homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (appelée ACE). Elle est impliquée dans la régulation de certaines fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et rénales par le biais notamment du système rénine/angiotensine/aldostérone (SRAA) régulant elle-même la pression artérielle (PA). Elle catalyse le clivage de l'angiotensine I en angiotensine 1-9, et celui de l'angiotensine II (doué d'effets vasoconstricteur, pro-fibrosant, pro-inflammatoire et stimulant la sécrétion d'aldostérone) en angiotensine vasodilatatrice 1-7 (propriétés opposées à celles de l'angiotensine II). Autrement dit, indirectement, l'ACE2 a un rôle vasodilatateur, anti-fibrosant, anti-inflammatoire et diminue la sécrétion d'aldostérone.

En se fixant sur ce récepteur, le virus entre non seulement dans la cellule, mais il induit de surcroît une régulation à la baisse de l'ACE2, perturbant la balance physiologique, et entraînant une dysfonction de l'organisme.



ACE1 = Enzyme de conversion de l'angiotensine 1

ACE2 = Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ARAII : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

FIGURE 16 – IMPACT DU SARS-COV-2 SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

Source : (63)

Le SARS-CoV-2, tout comme le SARS-CoV-1, est un virus dit cytopathique. Il provoque des lésions pouvant aller jusqu'à la mort des cellules et tissus infectés au cours de sa réplication.

Le virus détourne la machinerie de la cellule et entraîne une pyroptose (libération d'ATP, d'acides nucléiques...). Autrement dit, il entraîne une mort cellulaire programmée hautement inflammatoire, couramment observée avec les virus cytopathiques. Cette

destruction de cellules, notamment pulmonaires, déclenche une réponse immunitaire locale (libération de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires : IL-6, IFN γ , IP-10, MCP1 ...) puis un afflux sanguin massif vers le(s) site(s) infecté(s) de cellules de l'inflammation telles que des macrophages, des monocytes, des cellules T et des cellules B de la réponse immunitaire adaptative. Dans la plupart des cas, ce processus, ayant pour but d'éliminer les cellules infectées avant que le virus ne se propage, est capable de contenir l'infection et de disparaître progressivement, permettant de fait, le rétablissement du patient. Dans d'autres cas, environ 10 à 15 jours après l'apparition des symptômes, un dysfonctionnement de la réponse immunitaire peut se produire et l'on observe alors une suractivation de la voie immunitaire innée et adaptative, une tempête cytokinique, et une hypercoagulation. Tous ces phénomènes provoquent des lésions menant à une pneumopathie hypoxémiante, voire une défaillance multi-viscérale (17).

Il a été observé que les patients atteints de formes sévères de COVID-19, présentaient une tempête cytokinique. Cela se traduit par des concentrations sanguines d'IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP1, MIP1 α et de TNF très élevées, ainsi qu'une proportion accrue de CD14+ CD16+ inflammatoires dans le sang périphérique, responsables d'un taux élevé d'IL-6 (64,65). Une étude rapporte que des taux élevés de G-CSF et d'IL-6, sont étroitement corrélés à la gravité des patients infectés par la COVID-19 (41).

En plus des dommages locaux, la tempête cytokinique a également des effets systémiques. Des concentrations élevées de cytokines circulantes comme le TNF, peuvent provoquer des lésions myocardiques et une insuffisance cardio-circulatoire. Les patients ayant des comorbidités sont plus susceptibles de développer un tel dysfonctionnement et sont plus sensibles aux complications engendrées (55).

Les dommages cellulaires indirects ainsi induits s'ajoutent à ceux directement causés par le virus (desquamation des cellules alvéolaires, formation d'une membrane hyaline et œdème pulmonaire). Cela limite l'efficacité de l'échange gazeux dans le poumon, entraînant des difficultés respiratoires et des faibles niveaux d'oxygène dans le sang. Le poumon devient de fait, vulnérable aux infections secondaires.

2.5 EVOLUTION CLINIQUE

De même que pour la plupart des virus de sa famille, le SARS-CoV-2 est responsable d'une maladie respiratoire à expression clinique très hétérogène, puisque ses manifestations chez l'Homme vont généralement d'une rhinite à la détresse respiratoire, voire au décès.

Les signes cliniques les plus fréquents de la COVID-19 sont ceux d'une infection respiratoire aiguë, allant de formes pauci-symptomatiques, voire asymptomatiques, chez 30 à 60% des sujets infectés, en particulier chez les enfants les plus jeunes (moins de 12 ans) à une forme symptomatique pouvant évoquer une pneumonie, avec ou sans signes de gravité (syndrome de détresse respiratoire aiguë, voire défaillance multi-viscérale) (66).

Selon le pays, le type d'étude, les caractéristiques des patients, mais aussi selon le stade de la maladie, les symptômes observés et leur fréquence sont très hétérogènes. Il est donc difficile d'en faire une description caractéristique et exhaustive.

2.5.1 Les atteintes cliniques typiques ou initialement décrites

- Les formes respiratoires majoritaires

La pneumopathie semble être la manifestation de l'infection la plus fréquente, caractérisée principalement par de la fièvre, une toux, une dyspnée et des infiltrats bilatéraux à l'imagerie thoracique. Il n'y a pas de caractéristique clinique spécifique permettant de distinguer de manière fiable la forme respiratoire de COVID-19 des autres infections respiratoires virales.

La réponse inflammatoire de l'hôte entraîne une accumulation de cellules immunitaires dans les poumons. La conséquence en est la même que pour la pyroptose causée par le virus, à savoir une destruction des parois alvéolaires, et de ce fait une diminution de l'absorption d'oxygène. La principale complication de l'infection grave par le SARS-CoV-2 est le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), qui se caractérise par une dyspnée et une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique. Les surinfections bactériennes ou fongiques en sont des complications fréquentes.

- Les signes généraux

D'après une étude menée sur 1590 patients hospitalisés en Chine, les principaux symptômes retrouvés sont la fièvre, une toux sèche, une asthénie, des symptômes respiratoires (dyspnée), et des myalgies/arthralgies. Dans une plus faible proportion, on retrouve des pharyngalgies, des céphalées, des frissons, un état nauséux associé à des vomissements et de la diarrhée (17).

Une étude observationnelle portant sur 1 420 patients hospitalisés dans différents hôpitaux européens, atteints d'une maladie légère ou modérée, a indiqué que les symptômes les plus fréquents étaient les céphalées (70,3%), l'anosmie (70,2%), l'obstruction nasale (67,8%), la toux (63,2%), l'asthénie (63,3%), la myalgie (62,5%), la rhinorrhée (60,1%), l'agueusie (54,2%) et la pharyngalgie (52,9%). La fièvre a été signalée par 45,4% des patients (67).

Une analyse de données provenant de 4 203 patients, pour la plupart originaires de Chine, a permis d'identifier la fièvre (80,5%), la toux (58,3%) et la dyspnée (23,8%) comme étant les symptômes cliniques les plus courants (68).

Une étude menée auprès de 20 133 patients hospitalisés dans des services de soins aigus en Angleterre, a regroupé les symptômes de la manière suivante : un groupe de symptômes respiratoires avec toux, crachats, dyspnée et fièvre ; un groupe de symptômes musculosquelettiques avec myalgies, arthralgies, céphalées et asthénie ; un groupe de symptômes entériques avec douleurs abdominales, vomissements et diarrhée (69).

D'après l'institut Pasteur, les premières manifestations chez un sujet symptomatique sont les céphalées, les myalgies et l'asthénie. La fièvre et les signes respiratoires arrivent secondairement, souvent deux ou trois jours après les premiers symptômes (70).

Le Consortium international sur les infections respiratoires aiguës sévères et émergentes (ISARIC) a collecté les données cliniques de 25 849 cas hospitalisés de COVID-19, la plupart provenant du Royaume-Uni. Celui-ci rapporte que les cinq symptômes les plus fréquents à l'admission sont la fièvre, la dyspnée, la toux, l'asthénie/malaise et la confusion (71).

2.5.2 Les atteintes atypiques ou initialement non décrites

- Les formes neurologiques

Des signes d'atteinte du système nerveux central, s'exprimant en particulier chez les personnes âgées sous la forme de confusion, de malaises, de pertes brutales du goût ou/et de l'odorat, ont été décrits. Ces événements moins fréquents permettent néanmoins d'évoquer plus spécifiquement le diagnostic de COVID-19 (70,72–74).

Ces manifestations cliniques peuvent être classées en deux catégories :

- système nerveux central (SNC) : les étourdissements, les céphalées, les troubles de la conscience (caractérisés par leur niveau : somnolence jusqu'au coma, et leur contenu : confusion et délire), les encéphalopathies, les troubles cérébrovasculaires aigus, l'ataxie et les convulsions. Un article New-yorkais signale une augmentation anormale d'accidents vasculaires ischémiques associés à une infection au SARS-CoV-2, chez des patients de moins de 50 ans (75).

- système nerveux périphérique (SNP) : l'anosmie et l'agueusie, les troubles de la vision, et les neuropathies périphériques. L'anosmie et l'agueusie sont des symptômes décrits et ont la meilleure valeur prédictive vis-à-vis de l'infection COVID. Une enquête européenne montre les éléments suivants : 86% des patients infectés vont présenter une anosmie et 88% une agueusie. Ces troubles sont décrits à partir des 6-7^{ème} jours des symptômes, et peuvent survenir soit avant l'apparition des symptômes généraux et ORL (dans 12% des cas), soit pendant (65% des cas), ou soit après (23% des cas). Le délai de récupération de ces facultés est aléatoire. Dans une étude, 44% des patients récupèrent leur odorat dans un délai de 15 jours mais ce délai peut être plus long (76).

La pénétration du virus dans le SNC par voie hématogène ou neuronale rétrograde, lui permettant d'atteindre les récepteurs ACE2 présents dans le système nerveux et les muscles squelettiques, peut expliquer cette symptomatologie. La présence du SARS-CoV-2 dans le liquide céphalo-rachidien et dans les tissus cérébraux confirme cette hypothèse. La perte de l'odorat serait potentiellement due à la présence du virus le long des terminaisons nerveuses nasales.

Une étude publiée le 8 juillet 2020, montre que les séquelles neurologiques sont fréquentes et peuvent persister jusqu'à plus de 3 mois après l'hospitalisation (77).

- Les signes dermatologiques

Une étude rétrospective sur 132 patients, décrit deux types de lésions : soit des lésions associant macules, papules et nodules rouges violacés (72%), soit des lésions de type érythème polymorphe associant macules érythémateuses et vésicules < 1cm (28%) (78).

- Les signes ophtalmologiques

Une étude qui porte sur 38 patients montre que les conjonctivites sont fréquentes (31,6% des cas) et sont associées à des formes systémiques plus sévères. Le virus serait retrouvé dans les excréments lacrymaux (79).

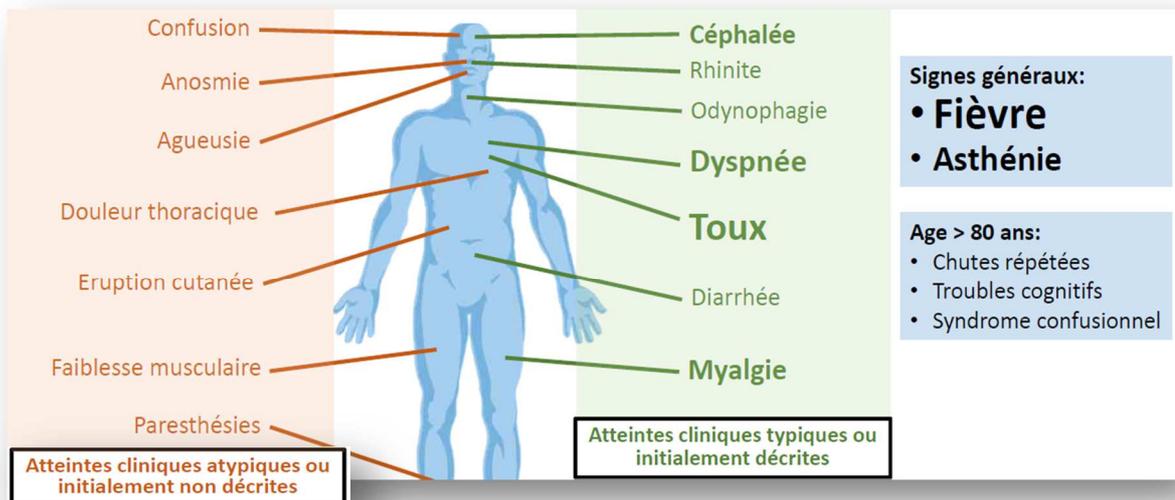


FIGURE 17 - PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES OBSERVÉS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU SARS-COV-2.

En résumé, il a été principalement décrit des signes peu ou non spécifiques, retrouvés dans de nombreuses maladies infectieuses, tels que de la fièvre, une asthénie, des symptômes respiratoires (toux et dyspnée), des myalgies/arthralgies, des céphalées, des diarrhées, et des nausées et vomissements. Les effets que l'on peut considérer comme secondaires sont les pharyngalgies, les frissons, et les rhinorrhées. Des signes plus atypiques des infections virales, tels que les éruptions cutanées, la confusion, l'anosmie, l'agueusie, les paresthésies et les douleurs thoraciques sont également observés.

Source : (17)

2.5.3 Les complications multi-viscérales

Comme vu précédemment, les complications de la maladie ne sont pas seulement dues aux dommages causés par le virus se liant aux nombreuses cellules exprimant l'ACE2 présents dans l'endothélium vasculaire mais aussi à la réponse de l'hôte. Une inflammation vasculaire systémique non contrôlée et le virus lui-même, peuvent provoquer des lésions et défaillances de plusieurs organes, en particulier pour les fonctions cardiaques, hépatiques et/ou rénales (55,80).

- Les complications vasculaires et cardiaques

Il est suggéré que le SARS-CoV-2 provoque des lésions également sur les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins, entraînant une fuite vasculaire et une hypercoagulabilité. Ceci favorise la formation de caillots sanguins et d'embolies thrombotiques dans divers organes (les embolies pulmonaires sont fréquemment associées à la symptomatologie) et alimente le SDRA par une inflammation généralisée (55).

Le parasitisme des cellules sanguines est également lié à des séquelles cardiovasculaires, telles que des lésions myocardiques, des arythmies, des cardiomyopathies et une insuffisance cardiaque (17,68,81).

- Les complications hépatiques et rénales

Jusqu'à la moitié des patients hospitalisés présentent des perturbations du bilan hépatique, en particulier, une augmentation des transaminases est fréquemment observée. Plus spécifiquement, au cours des infections virales, l'augmentation des TGO (glutamate-oxaloacetate-transaminase) est plus forte que celle des TGP (glutamate-pyruvate transaminase) permettant ainsi d'observer un ratio $TGO/TGP > 1$. L'emballement du système immunitaire et la prise de médicaments peuvent être des facteurs aggravants.

Les lésions rénales sont courantes dans les cas graves et sont corrélées aux décès des patients. Le virus peut atteindre les reins directement et mener à une insuffisance rénale ainsi qu'à une chute de la pression artérielle (17,55).

2.5.4 Les facteurs de risque de gravité

Les atteintes cardiovasculaires et les défaillances multi-viscérales constatées dans les infections graves semblent sans lien apparent avec la pneumopathie initiale. La survenue de ces complications caractérisant la maladie comme grave est corrélée à l'âge des patients (formes les plus graves particulièrement observées chez les personnes âgées) mais aussi en cas de comorbidités telles qu'une hypertension artérielle, des maladies cardio-vasculaires ou respiratoires sous-jacentes, ou un diabète non contrôlé (82). Un rapport du centre chinois de contrôle et de prévention des maladies portant sur l'analyse de 72 314 cas identifie un taux de mortalité à 10,5% en cas de maladies cardiovasculaires, 7,3% pour le diabète, 6,3% pour les maladies respiratoires chroniques, 6,0% pour l'hypertension et 5,6% pour le cancer (83).

Une étude anglaise a comparé les profils de 5 683 patients décédés de la COVID-19 avec 17,4 millions d'adultes enregistrés *via* le *National Health System* (NHS). Ils identifient ainsi comme facteur de risque de décès : le sexe masculin, l'âge avancé et la précarité, le diabète non contrôlé, l'asthme sévère, et diverses autres conditions médicales antérieures.

Une étude identifie un cluster de gènes 3p21.31 comme locus de susceptibilité génétique chez les patients atteints de formes sévères de la COVID-19, et confirme une implication potentielle du système de groupe sanguin ABO. Les résultats sont conformes aux résultats antérieurs qui associent un risque accru de COVID-19 sévère au groupe sanguin A et un risque réduit au groupe sanguin O (84).

Une étude confirme l'influence de l'IMC sur la sévérité de la COVID chez les patients de moins de 60 ans. A noter qu'un patient ayant un IMC > 25 était associé à un risque plus élevé de développer une pneumopathie hypoxémiante ou de nécessiter une ventilation mécanique. L'IMC est considéré comme un facteur prédictif d'hospitalisation et de complication respiratoire (85).

2.6 REPONSES IMMUNITAIRES VIS-A-VIS DU VIRUS

Une immunité collective, obtenue par une immunisation naturelle protectrice ou par la vaccination, est considérée comme suffisante à la condition qu'il y ait suffisamment de sujets protégés pour qu'un individu infecté ne transmette plus le pathogène. Plus le paramètre R_0 est élevé, plus le pourcentage de sujets immunisés devra être élevé pour obtenir une immunité collective. Il se calcule à l'aide de la formule suivante : $n (\%) = (1 - 1/R_0) \times 100$.

Par exemple, le R_0 de la grippe saisonnière étant de 2 et celui de la rougeole compris entre 12 et 20, on obtient respectivement $n = 50\%$ et $n = 95\%$. Concernant le SARS-CoV-2, il est estimé à environ 70% mais à l'unique condition que l'infection protège le sujet, ce qui n'est pour l'instant pas démontré, en particulier pour ceux qui n'ont été que porteurs asymptomatiques (86).

Une accumulation de lymphocytes T dans les sites infectés est à l'origine de la lymphopénie observée chez de nombreux patients. Les lymphocytes T CD8+ sont essentiels pour attaquer et tuer directement les cellules infectées par le virus, tandis que les lymphocytes T CD4+ sont indispensables pour activer à la fois les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes B. Ces derniers sont eux-mêmes indispensables à la production de cytokines et d'anticorps. Les lymphocytes B se développent environ 1 semaine après l'apparition des premiers symptômes.

Le sérum sanguin d'une personne infectée par un virus, contient de nombreux anticorps différents, dont plusieurs centaines, dirigées contre différentes composantes du virus (épitopes viraux). Mais la capacité d'un anticorps à reconnaître un virus ne signifie pas qu'il est capable de le neutraliser (87). De nombreux tests sérologiques sont disponibles à ce jour et permettent de fournir des informations sur l'étendue de l'infection et d'estimer si l'immunité générée est protectrice. Dans un premier temps, les anticorps produits par les lymphocytes B semblent être dirigés contre la protéine de la nucléocapside puis dans un second temps, des anticorps dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe S se développent. Certaines études émettent l'idée que la séroconversion se produit dans la seconde semaine suivant l'apparition des symptômes, avec un délai médian de 5 à 12 jours pour les anticorps IgM et de 14 jours pour les IgG et les IgA. Les premiers rapports suggèrent que certaines personnes infectées peuvent avoir une séroconversion retardée ou absente (55).

Une équipe du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Strasbourg a recherché des anticorps anti-SARS-CoV-2 dans 160 sérums provenant de cas confirmés. Ils ont été analysés à l'aide de deux tests : un test rapide (spécificité de 99,4%) et le test S-Flow (spécificité d'environ 99%). Les sérums ont été prélevés à partir du 13^{ème} jour de l'apparition des premiers symptômes (médiane de 24 jours), et les auteurs détectent chez 95,6% (Test rapide) et 99,4% (S-Flow) des patients, des anticorps contre le SARS-CoV-2. Ils observent également que l'activité neutralisante des anticorps augmente avec le temps (88).

Une étude menée à Shanghai sur 175 patients convalescents a ainsi montré que la grande majorité d'entre eux développait des anticorps neutralisants 10 à 15 jours après l'apparition des symptômes. Cependant, pour une dizaine d'entre eux, aucun anticorps neutralisant n'a été détecté dans le sang (89).

On peut donc affirmer que les anticorps développés au cours de l'infection peuvent être neutralisants, bien que le titre, la durée et la spécificité du répertoire d'anticorps requis pour une protection efficace contre la COVID-19 restent indéterminés.

Concernant la réponse immunitaire « mémoire », la production de lymphocytes T mémoires permettant de déterminer la sensibilité aux infections ultérieures n'est pas clairement établie. Chez des patients guéris du SARS-CoV-1, on détecte leur présence plusieurs années après l'infection et actuellement, des équipes de recherche ont démontré une réactivité croisée à la protéine N du SARS-CoV-2 (90).

2.7 MOYENS DIAGNOSTICS

Il existe à ce jour plusieurs tests diagnostiques disponibles pour détecter une infection au SARS-CoV-2.

Premièrement, les tests moléculaires par RT-PCR (transcriptase inverse de la PCR) parfois désignés sous le nom de « tests virologiques », permettent de détecter rapidement (généralement dans les 4 heures) la présence du génome viral dans l'organisme. Ils sont réalisés en pratique à partir des sécrétions respiratoires (prélèvements nasopharyngés le plus souvent, ou dans les voies respiratoires basses, et en cas d'atteintes parenchymateuses, sur crachats ou lavage broncho-alvéolaire). Ils peuvent également être réalisés à partir des urines

ou des selles. Des tests RT-PCR sur prélèvements salivaires ont également été décrits mais leurs performances ne sont pas encore suffisamment évaluées à ce jour pour être recommandés. Ils permettent d'établir un diagnostic pendant la phase aigüe de la maladie (environ 2 à 3 jours avant et jusqu'à 7 jours après le début des symptômes). Cependant, la présence d'acide nucléique seul ne peut pas être utilisée pour définir l'excrétion virale ou attester du potentiel d'infection, ainsi un test RT-PCR positif n'est pas synonyme de contagiosité (91).

Lorsqu'il est indiqué, le scanner thoracique par tomодensitométrie (TDM) est l'examen diagnostique le plus sensible. L'association RT-PCR et la réalisation du scanner thoracique est actuellement la meilleure combinaison d'examens paracliniques à but diagnostique.

Secondairement, les tests antigéniques, non recommandés en pratique car peu sensibles en cas de virémie basse, détectent la présence du virus ou de fragments de virus dans la phase aigüe de la maladie, à partir des mêmes prélèvements respiratoires que pour la RT-PCR.

Enfin, des tests sérologiques peuvent être utilisés à partir d'une semaine après le début des symptômes (résultat optimal à 14 jours). Ils détectent les anticorps spécifiques développés par le patient et permettent ainsi d'affirmer si le patient a déjà été en contact avec le virus, et si une réaction immunitaire s'est déclenchée. Ils sont effectués à partir d'un prélèvement sanguin. Différents types d'anticorps peuvent être recherchés : IgM ou IgG. On distingue les tests ELISA des tests unitaires.

Les tests ELISA doivent nécessairement être effectués dans un laboratoire de biologie médicale car les prélèvements sanguins doivent être analysés par un automate qui dose le taux d'anticorps et en différencie l'isotype (IgM ou IgG). Ainsi, en disposant de deux prélèvements sériques (précoce et tardif), ils permettent d'établir une cinétique et la recherche d'une séroconversion.

Les tests unitaires sont quant à eux des tests qualitatifs (présence ou absence d'anticorps) et peuvent être réalisés à partir d'une goutte de sang (généralement prélevée au bout du doigt). Il s'agit de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) qui présentent l'avantage d'un délai de réalisation court (<30 min) mais sont caractérisés par une sensibilité et une spécificité incertaines.

Ces tests diagnostiques sont développés et rendus disponibles par le Centre National de Référence (CNR) des virus des infections respiratoires (dont la grippe) de l'Institut Pasteur. Ce dernier est chargé de définir une méthodologie de validation de ces tests, et d'établir une liste de tests validés et conformes à leurs évaluations et aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Dans l'avis du 2 mai 2020 sur la stratégie d'utilisation des tests sérologiques, la HAS ne recommandait que le test moléculaire par RT-PCR, le considérant comme la principale technique de diagnostic biologique de la COVID-19 (92–94).

3 ANALYSE DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS COVID AU CHU DE ROUEN DE MARS 2020 A MAI 2020

3.1 ETAT DES LIEUX AU CHU DE ROUEN

Le vendredi 13 mars 2020, 3 600 cas de contamination au SARS-CoV-2, en France et 80 décès sont comptabilisés. Un plan blanc est alors déclenché au CHU de Rouen avec mise en place d'une cellule de crise. C'est un plan d'urgence adapté à l'établissement de santé destiné à faire face à un événement aux conséquences sanitaires graves dépassant les capacités immédiates de réponse. Il permet la mise en œuvre d'une organisation spécifique et la mobilisation exceptionnelle de moyens humains et logistiques. L'objectif est de permettre à l'établissement de faire face à une situation exceptionnelle en maintenant une continuité des soins et en préservant la sécurité des patients et du personnel. Le CHU de Rouen instaure alors un système de communication interne afin de tenir informé le personnel hospitalier du CHU de l'évolution de la situation.

Le 23 mars, soit dix jours plus tard, plus de 19 800 cas sont confirmés en France et le CHU de Rouen déclare avoir dépisté une trentaine de cas. Dès lors, sera quotidiennement diffusé au personnel hospitalier, un tableau de bord indiquant, entre autres, les informations suivantes :

- Le nombre de cas confirmés hospitalisés dans les services de médecine hors réanimation.
- Le nombre de cas hospitalisés en réanimation.
- Le nombre de cas cumulés au CHU.
- Le nombre de décès cumulés au CHU.
- Le nombre de cas impliquant le personnel hospitalier cumulés au CHU.

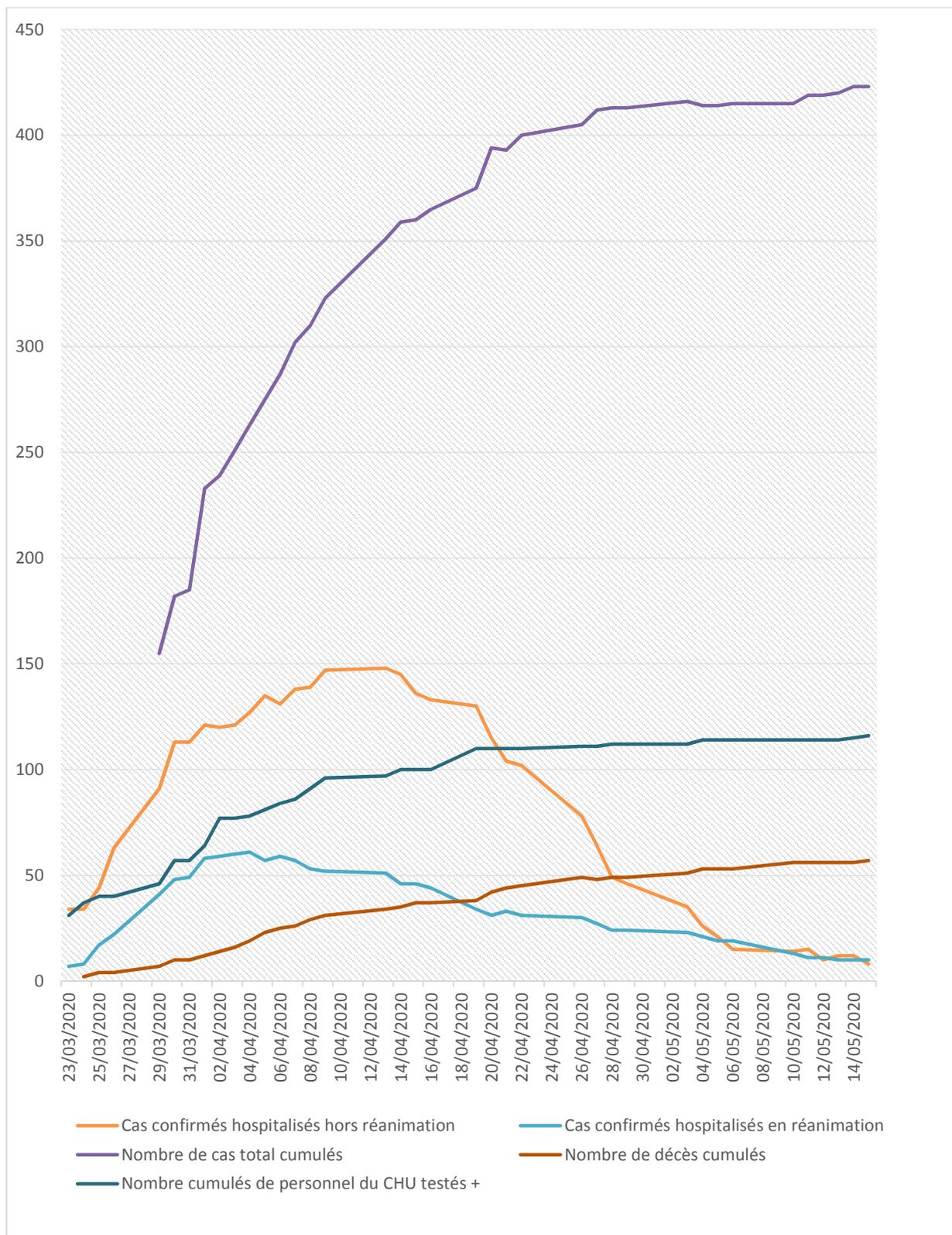


FIGURE 18 - EVOLUTION DE LA SITUATION AU CHU DE ROUEN ENTRE MARS 2020 ET MAI 2020.

Source : tableaux de bord communiqués par le CHU de Rouen

3.2 ETAT DES CONNAISSANCES SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS INFECTES PAR LA COVID-19 EN MARS 2020

Comme pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV, il n'existe actuellement aucun traitement ayant fait la preuve de son efficacité, ni de vaccin contre la COVID-19. En l'absence de traitement ciblant spécifiquement le virus, les professionnels de santé se sont trouvés désarmés pour lutter contre cette maladie émergente, responsable d'une pandémie mondiale.

Face à cette urgence sanitaire, la stratégie de lutte contre le virus la plus rapide, sécuritaire et efficace consiste à réutiliser des médicaments déjà prescrits dans d'autres indications ou encore des molécules en phase avancée d'essais cliniques destinés à traiter d'autres pathologies. La connaissance de leur mécanisme d'action et de leur toxicité permet une meilleure appréhension des risques et effets indésirables engendrés. Cette sélection s'effectue soit en reprenant des molécules déjà utilisées comme celles testées contre le SARS-CoV-1, au vue de la forte homologie de séquence génomique entre les deux virus, ou celles actives contre d'autres virus (VHC, VIH, virus H1N1, CMV, virus Ebola, etc...). Soit en passant au crible toutes les molécules dont on dispose sur des cultures virales de COVID-19, bien que les résultats obtenus restent à confirmer avec des modèles expérimentaux et doivent être démontrés en pratique clinique.

Un des objectifs de la cohorte observationnelle « *French Covid* », mise en place dès l'apparition des premiers cas sur le territoire français, a été de comprendre la physiopathologie du virus afin de proposer des cibles thérapeutiques. Depuis le 08 février 2020, plus de 5 000 patients hospitalisés infectés par le SARS-CoV-2 ont été inclus dans la cohorte. Cette cohorte a permis la création d'une banque d'échantillons mise à la disposition des équipes de recherches afin d'étudier le génome et ses interactions avec notre système immunitaire (95).

Les cellules cultivées *in vitro* ne peuvent pas être toutes infectées car certaines n'expriment pas les récepteurs nécessaires à la fixation du virus (ACE2 et TMPRSS2). Il est, à ce jour, possible de tester l'interaction de nombreuses molécules avec une cible précise préalablement déterminée. Des vecteurs contenant les gènes codant les protéines ACE2 et TMPRSS2 sont alors développés, permettant ainsi de modifier génétiquement les modèles cellulaires, pour qu'ils puissent ensuite être infectés par le SARS-CoV-2 (96).

Certaines recherches ont une approche différente en visant le système immunitaire. On retrouve aussi des essais cliniques tentant de démontrer une efficacité de la médecine chinoise traditionnelle (97).

Le site « *ClinicalTrials.gov* » est une base de données répertoriant les études cliniques menées dans le monde entier (98). Plusieurs centaines de molécules sont étudiées (plus de 20 classes pharmacologiques sont concernées en mars 2020, exposées en annexe 2) et le sous-chapitre suivant ne traitera que de certaines de ces classes afin de comprendre les principaux axes de réflexion. Malgré des plausibilités biologiques et les quelques données cliniques préliminaires résultant d'essais cliniques disponibles à ce jour, l'efficacité d'aucune des molécules citées dans le chapitre ci-dessous, n'a été formellement démontrée.

3.2.1 Principales molécules candidates

3.2.1.1 Les antiviraux

- Une des stratégies de lutte contre le virus est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication.

Le **lopinavir** associé au **ritonavir** (LPV/r) est indiqué, depuis plus de vingt ans, en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH. L'activité antivirale de cette association est principalement attribuable au lopinavir, qui est un inhibiteur des protéases. En inhibant les protéases virales, le lopinavir bloque le clivage des polyprotéines du VIH (gag-pol notamment) et entraîne la formation de particules virales immatures et non fonctionnelles. Le **ritonavir** est utilisé comme « booster » du lopinavir puisqu'il ralentit le métabolisme hépatique de celui-ci par inhibition puissante notamment du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), ce qui a pour effet d'augmenter l'exposition systémique au lopinavir (99).

L'intérêt de cette association médicamenteuse dans le traitement contre la COVID-19 repose sur une activité *in vitro* et *in vivo* démontrée au préalable sur des souches de SARS-CoV-1 et de MERS-CoV.

Dans le cas du SARS-CoV-2, le lopinavir inhiberait la protéase de type chymotrypsine ayant des similitudes structurales avec les protéases du VIH. Cette protéase

est responsable en partie de la protéolyse des polypeptides en protéines non structurales, étape indispensable à la réplication du virus comme on a pu le voir dans le sous-chapitre 2.4 « physiopathologie » (100).

Parmi les autres antiprotéases, on peut citer le **darunavir** utilisé chez des malades atteints de VIH associé au **cobicistat** (inhibiteur du CYP3A4/5), et enfin le **danoprévir** indiqué dans le traitement de l'hépatite C, étudié en association avec la **ribavirine** et l'**IFN- β** dans le cadre du SARS-CoV-2.

- L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus.

Le **remdésivir** est un analogue nucléosidique de l'adénosine triphosphate. Il entre en compétition avec l'adénosine triphosphate normalement incorporé dans le nouveau brin d'ARN par l'ARN polymérase. Cela a pour conséquence une diminution de la production d'ARN viral. Il a été identifié en 2015 comme pouvant inhiber la multiplication du virus Ebola. Depuis, son efficacité antivirale a été démontrée dans de multiples systèmes *in vitro* contre le virus de la maladie de Marburg, ainsi que contre plusieurs virus à ARN monocaténaire comme les virus Junin, Lassa, Nipah ou Hendra, le virus respiratoire syncytial, le MERS-CoV et le SARS-CoV-1 mais également sur des cultures de cellules épithéliales des voies respiratoires humaines.

On peut également mentionner la **ribavirine** (un analogue de la guanine) inhibiteur de l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN, utilisée dans le traitement contre le VHC. Ainsi que le **favipiravir**, un antigrippal prescrit au Japon et testé sur le virus Ebola en 2015 étudié seul ou en association avec le tocilizumab ou avec la chloroquine dans le cadre du SARS-CoV-2.

- L'entrée du virus peut également être ciblée.

L'**umifénovir** est commercialisé depuis plus de 20 ans pour la prophylaxie et le traitement de maladies pulmonaires humaines dues aux virus A et B de la grippe, ainsi que d'autres virus respiratoires pathogènes. Certaines études *in vitro* dont la preuve clinique n'a pas encore été démontrée, suggère que le spectre antiviral pourrait être élargi à des

pathogènes émergents comme le coronavirus, le virus chikungunya, ainsi qu'aux virus des hépatites virales B et C. Il agit en inhibant la fusion entre les membranes virales et cellulaires, bloquant ainsi l'endocytose des virus (101).

3.2.1.2 La chloroquine et l'hydroxychloroquine

La **chloroquine** (CLQ) et son dérivé hydroxylé, **l'hydroxychloroquine** (HCQ) sont des alcaloïdes appartenant au groupe des quinoléines. Ces deux molécules anciennes, disponibles depuis environ 60 ans, sont indiquées dans le traitement et la prévention du paludisme (en France uniquement pour la CLQ) mais leur utilisation s'est progressivement restreinte avec l'apparition de souches de *Plasmodium* résistantes. Ces molécules sont des bases faibles qui s'accumulent dans la vacuole digestive du parasite et diminuent son acidité. Les données issues d'études conduites *in vitro* tendent à démontrer qu'elles s'accumulent au niveau des lysosomes, et par leur nature alcaline, modifient leur pH et interfèrent avec certaines enzymes. Elles ont ainsi la capacité d'inhiber l'entrée pH-dépendante de certains virus dans les cellules hôtes, ou encore de bloquer la réplication de virus enveloppés en inhibant la glycosylation de protéines d'enveloppe. Ces effets antiviraux *in vitro* ont suscité beaucoup d'espoir, laissant envisager l'utilisation de ces médicaments peu coûteux pour la prise en charge de nombreuses infections virales.

Elles ont également une activité anti-inflammatoire, et immunomodulatrice en régulant la production de TNF α , d'interférons et de certaines cytokines. Bien que ces mécanismes par lesquels elles exercent leur action immunomodulatrice demeurent méconnus, ils valent à l'HCQ d'être indiquée dans certaines maladies auto-immunes, telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde (PR) (102–105).

En plus de leurs effets antipaludiques et immunomodulateurs, la CLQ et l'HCQ bloqueraient la réplication virale en inhibant les étapes dépendantes du pH et pourraient également avoir un effet sur la liaison entre le virus et le récepteur ACE2 des cellules cibles. Toutefois, ces résultats n'ont pas été suivis d'essais cliniques permettant de démontrer leur efficacité.

Par le passé, la CLQ a fait à plusieurs reprises la preuve *in vitro* de sa capacité à inhiber la réplication de diverses souches de coronavirus, notamment le SARS-CoV-1 en

2003, puis de nouveau en 2014 sur le MERS-CoV. Lors de l'émergence de la COVID-19, il a paru évident que ces deux molécules devaient être testées. Des travaux in vitro ont montré que la CLQ et l'HCQ présentaient une activité antivirale contre le SARS-CoV-2 (105).

3.2.1.3 Les immunomodulateurs et immunosuppresseurs

Plusieurs thérapies immunosuppressives ou immunomodulatrices sont envisagées afin de limiter les dommages immunitaires décrits dans les cas les plus graves. Parmi elles, on peut citer le **sarilumab** et le **tocilizumab** qui sont les deux principales thérapies testées. Ces deux molécules se lient de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine 6 (IL-6) et inhibent la transmission du signal médié par ces mêmes récepteurs. Ils sont indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) mais également dans les arthrites juvéniles idiopathiques systémiques pour le tocilizumab.

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope impliquée dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies. Ces cytokines pro-inflammatoires participent à divers processus physiologiques comme la migration et l'activation des cellules T et B, des monocytes et des ostéoclastes, ou encore l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, responsables d'une inflammation systémique dans la PR comme dans le cas du SARS-CoV-2, d'où l'intérêt d'inhiber cette interleukine (106).

Un antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1), l'**anakinra** a une courte demi-vie d'environ 3-4 h et un bon profil de sécurité. Il est utilisé dans le traitement des patients atteints de PR, mais a aussi montré des bénéfices chez les patients souffrant de dysfonctionnement d'organes multiples, dans lequel la voie inflammatoire est impliquée. Ce traitement pourrait être efficace dans les formes graves de COVID-19 (107).

Enfin, l'**interféron bêta** (IFN- β) est un immunomodulateur qui réduit l'inflammation en limitant l'action de certaines cytokines pro-inflammatoires, permettant ainsi de réduire l'orage cytokinique tout en conservant une action immune contre le virus (108).

3.2.1.4 Les anticorps monoclonaux

La recherche d'anticorps monoclonaux spécifiques du virus permettrait de le neutraliser avant même qu'il ne se fixe à la cellule hôte.

Les anticorps neutralisants développés chez des patients infectés par le SARS-CoV-1 ciblent principalement le RBD de la protéine S. Les tests tentant d'utiliser ces anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2 ne sont pas très concluants. Cela pourrait être dû à des différences significatives de composition en acides aminés entre les deux virus.

En Chine, certains hôpitaux ont commencé à utiliser des plasmas comme source d'anticorps polyclonaux pour traiter les patients infectés. Les premières données suggèrent un impact positif sur la charge virale et sur la mortalité. Toutefois, ils doivent être utilisés avec précaution car il est possible que des altérations de la protéine S rendent le SARS-CoV-2 résistant à certains anticorps et que ces derniers puissent exacerber les infections au SARS-CoV-2.

3.2.1.5 Autres molécules actives

Le **Mésylate de Camostat** est un inhibiteur synthétique de la sérine protéase, utilisée dans certains pays d'Asie (tels que le Japon ou la Corée du Sud). Elle a des activités anti-inflammatoires, antifibrotiques et potentiellement antivirales. Elle est indiquée dans les pancréatites car, en inhibant les activités de diverses protéases, elle réduit l'inflammation et la fibrose du pancréas. En outre, il est établi que le camostat peut inhiber l'activité de la TMPRSS2 et qu'il peut potentiellement empêcher la fixation du virus à la cellule hôte.

Il est suggéré que **la nicotine** puisse avoir un rôle protecteur. L'hypothèse avancée est la suivante : en se liant au récepteur nicotinique de l'acétylcholine qui jouerait un rôle critique dans la neuro-invasion et la réaction inflammatoire liée au SARS-CoV-2, la nicotine entrerait en compétition avec le virus et limiterait les manifestations neurologiques et inflammatoires de la maladie (109).

Les **corticoïdes** présentent de puissants effets anti-inflammatoires et pourraient prévenir ou atténuer les effets délétères de la réponse inflammatoire excessive observée dans

les atteintes graves de la COVID-19. Il est bien établi que l'utilisation prolongée de corticostéroïdes systémiques n'est pas sans risque au cours de pathologies infectieuses. Des réactivations d'infections latentes (hépatite B, infections à herpèsvirus, tuberculose..) peuvent survenir, ainsi que de nombreux effets indésirables bien connus de la corticothérapie ou des interactions médicamenteuses (induction du cytochrome P450 3A4, notamment) (110).

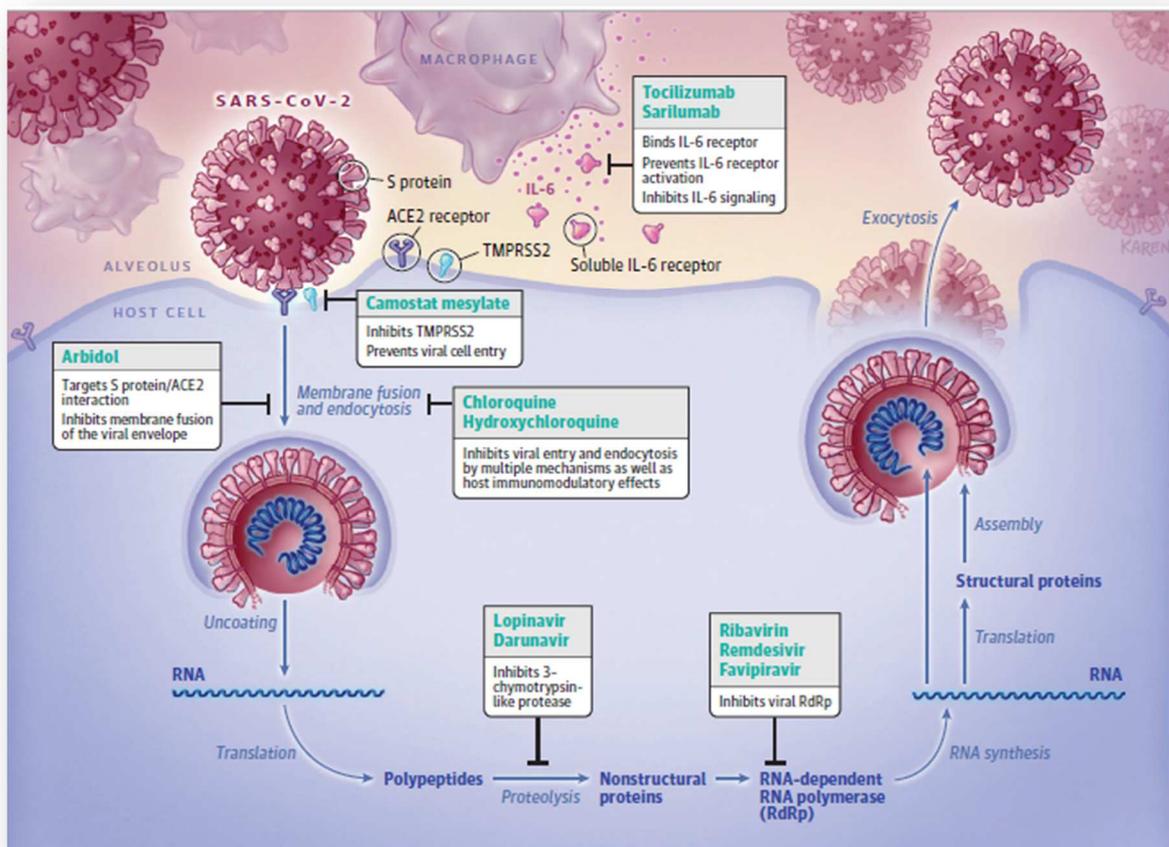


FIGURE 19- ILLUSTRATION DES CIBLES VIRALES ET CELLULAIRES DE CERTAINES MOLECULES CANDIDATES AU TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE SARS-COV-2.

Source : (111)

3.2.2 Les essais cliniques majeurs

Fin mars 2020, une cinquantaine d'essais cliniques sont en cours dans le monde entier (dont 5 en France) (98). Du fait d'un nombre conséquent d'essais cliniques, uniquement quatre essais majeurs sont décrits dans la suite de ce chapitre.

L'un d'entre eux, l'essai SOLIDARITY est un essai randomisé, initié le 20 mars 2020, par l'OMS et ses partenaires. Il a pour but d'évaluer l'efficacité de différentes stratégies en comparant plusieurs options thérapeutiques par rapport aux soins standards. Ces soins standards sont définis comme étant des traitements symptomatiques, spécifiques à chaque centre hospitalier. En raison de l'impact important de la COVID-19 dans le monde, l'OMS a considéré qu'il était nécessaire d'effectuer un essai plus rapidement (délai réduit de 80% pour ce type d'étude) et à plus grande échelle. En effet, le recrutement de patients dans le cadre d'un seul essai randomisé facilite la comparaison rapide, à l'échelle mondiale, de traitements dont l'efficacité n'est pas démontrée. Plusieurs milliers de patients dans des dizaines de pays sont inclus de manière randomisée en ouvert.

Les bras de traitement sont :

- Soins standards (bras de contrôle)
- Soins standards + remdésivir
- Soins standards + LPV/r
- Soins standards + LPV/r + IFN- β
- Soins standards + HCQ

L'essai DISCOVERY a débuté le 21 mars 2020 et peut être considéré comme l'équivalent de l'essai SOLIDARITY en Europe. Il est coordonné par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) dans le cadre du consortium REACTing et concerne les pays suivants : la Belgique, la France, l'Allemagne, le Luxembourg, les Pays-Bas, l'Espagne, la Suède et le Royaume-Uni. Les bras de traitements sont les mêmes que ceux de SOLIDARITY. L'analyse de l'efficacité et de la sécurité du traitement est évaluée 15 jours après l'inclusion de chaque patient hospitalisé.

L'essai RECOVERY, débuté fin mars 2020, piloté par le NHS au Royaume-Uni, comprend 5 bras de traitements :

- Soins classiques (bras de contrôle)
- Soins classiques + LPV/r
- Soins classiques + IFN- β 1a
- Soins classiques + corticostéroïde (dexaméthasone)
- Soins classiques + HCQ

Les principaux paramètres de suivi sont les décès à l'hôpital, les sorties d'hospitalisation et le besoin de ventilation.

L'INSERM a également lancé CORIMMUNO-19 qui s'intéresse au second axe de recherche mentionné précédemment : les immunomodulateurs. Le sarilumab, le tocilizumab et l'anakinra sont les trois molécules testées. Environ 700 patients issus de 30 centres cliniques ont participé à ces essais. Grâce à cette cohorte, ce projet a pour but principal d'évaluer ces trois molécules mais aussi d'évaluer l'efficacité de la transfusion de plasma de patients guéris contre la maladie. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des anticoagulants et des corticoïdes fait également partie intégrante du projet. Ces études observationnelles pourraient permettre de conforter les résultats préliminaires de l'essai clinique britannique RECOVERY sur la dexaméthasone.

Pour information, le 17 juin 2020 et le 4 juillet 2020, l'OMS a mis fin respectivement aux bras HCQ et LPV/r de l'essai SOLIDARITY car les résultats montrent que ces médicaments n'entraînent que peu ou pas de réduction de la mortalité des patients atteints de COVID-19 hospitalisés, par comparaison aux soins standards. Cette décision de l'OMS s'applique uniquement à la conduite de l'essai SOLIDARITY chez les patients hospitalisés et n'a pas d'incidence sur l'évaluation éventuelle, dans d'autres études, de l'HCQ ou de l'association LPV/r comme options thérapeutiques chez les patients non hospitalisés ou en prophylaxie pré ou post-exposition de la COVID-19. In fine, au cours du mois de juillet, DISCOVERY et RECOVERY interromps, comme SOLIDARITY, les essais sur les bras HCQ et LPV/r avec ou sans IFN- β (112,113).

3.3 OBJECTIFS DE L'ETUDE

Dans ce contexte où les connaissances sur la maladie et le virus ont évolué progressivement au cours de la pandémie, l'objectif principal de ce travail est l'étude de la mise en œuvre des recommandations adoptées au CHU de Rouen pendant cette crise sanitaire, en s'intéressant plus spécifiquement à la prescription de l'association LPV/r, qui n'est pas sans risque, incluant notamment les conditions de prescription et les modalités de suivi thérapeutique pharmacologique.

Les objectifs secondaires étaient de tenter de déterminer les axes d'amélioration afin d'optimiser une prise en charge future avec une autre molécule, mais également de décrire la population de patients traités au CHU de Rouen en détaillant la démographie, leurs facteurs de risques associés au COVID-19, leur prise en charge hospitalière, la tolérance au traitement et les caractéristiques clinico-biologiques observées au cours du traitement.

3.4 MATERIELS ET METHODES

Afin d'évaluer la mise en œuvre des pratiques, il a été décidé d'analyser uniquement les patients traités par le LPV/r, molécules retenues en première intention dans la plupart des indications rencontrées. Dans cette étude, tous les patients du CHU, Charles Nicole à Rouen, hospitalisés pour une infection suspectée ou avérée de COVID-19, traités par le LPV/r, entre le 15 mars 2020 et le 31 mai 2020 ont été inclus. Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, à partir de données clinico-biologiques recueillies au décours de la prise en charge des patients mises en lien avec les recommandations adoptées au CHU de Rouen.

3.4.1 Choix de la prise en charge antivirale au CHU de Rouen

La prise en charge thérapeutique d'un patient se fait sur la base de preuves scientifiques obtenues généralement à partir d'essais cliniques. Des recommandations permettant d'en connaître les modalités de prescriptions (posologies, contre-indications, effets indésirables, etc...) sont alors mises à disposition des prescripteurs.

Début mars 2020, à l'émergence des premiers cas au CHU de Rouen, alors que différents médicaments sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques, aucun traitement n'a démontré une efficacité formelle vis-à-vis du virus. Dans le contexte de crise sanitaire, pouvant évoluer très rapidement, il a été nécessaire d'agir différemment et d'adapter certaines pratiques. Un groupe de travail thérapeutique est alors désigné par la cellule de crise et rédige un référentiel thérapeutique où sont émises des recommandations locales, susceptibles d'évoluer selon les informations reçues des autorités de santé.

3.4.1.1 L'avis du Haut Conseil de Santé Publique

Le 30 janvier 2020, l'OMS déclarant que la COVID-19 est une urgence de santé publique, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) est saisi par la Direction Générale de la Santé (DGS) et émet le 05 mars 2020, les premières recommandations relatives à la prise en charge des cas d'infections confirmées au virus SARS-CoV-2.

Le HCSP fonde ses recommandations sur les connaissances disponibles, en particulier sur les publications scientifiques relatives à la COVID-19. Grâce aux résultats préliminaires publiés mais aussi à partir de recommandations préexistantes relatives à la prise en charge des pneumonies post grippales et des pneumonies sévères en réanimation, le HCSP délivre, à travers un avis, des indications sur les possibles thérapeutiques antivirales et sur une prise en charge plus globale, non spécifique. Dans cet avis, il est précisé que les recommandations relatives aux traitements spécifiques seront adaptées et mises à jour en fonction des résultats des essais cliniques (114).

Le HCSP met en avant trois traitements prometteurs en cours d'étude : le remdésivir, le LPV/r et la CLQ. Un état des connaissances est dressé pour chacune de ces molécules et une conduite à tenir est proposée aux professionnels de santé selon certains critères de gravité. Le remdésivir est, selon leurs recommandations, le traitement à privilégier dans les formes sévères car des données pharmacodynamiques sur le SARS-CoV-2 chez des patients infectés sont, à ce stade, les plus encourageantes. En effet, dans leur étude, Wang *et al*, démontrent *in vitro* que parmi différents antiviraux, le remdésivir est celui possédant une activité la plus forte contre le virus. En témoigne la CE50 (Concentration Efficace Médiane) calculée dans leur étude : CE50 = 0.77 μ M pour le remdésivir, contre CE50 = 1.13 μ M pour

la CLQ. Les données pharmacodynamiques du LPV/r ne sont à ce moment-là pas connues (115,116).

Le 23 mars 2020, le HCSP actualise et publie un avis en complément des recommandations thérapeutiques précédemment publiées. Des données supplémentaires sur les traitements y sont décrites, notamment en tenant compte des résultats d'essais cliniques parus entre temps. Il est recommandé dans ce nouvel avis, d'utiliser l'association LPV/r de manière collégiale, dans les pneumonies oxygéo-requérantes et dans les pneumonies avec insuffisance respiratoire aiguë ($\geq 6L$ d'O₂/min) avec défaillance d'organes, et à défaut l'HCQ. C'est sur cet avis que les professionnels de santé du CHU de Rouen constituant la cellule de crise se sont basés.

TABLEAU 5 - SYNTHÈSE DES DONNÉES ISSUES DES RECOMMANDATIONS DU HCSP DU 23 MARS, SUR LE REMDESIVIR, LE LOPINAVIR ASSOCIÉ AU RITONAVIR ET L'HYDROXYCHLOROQUINE.

| | Remdésivir | LPV/r | HCQ |
|--|---|--|--|
| Forme pharmaceutique disponible | Solution à diluer pour perfusion 100 mg | Comprimés : 200/50 mg ou 100/25 mg Solution buvable : 80/20 mg/mL | Comprimé : 200 mg |
| Activité démontrée <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> sur SARS-CoV-1 et MERS-CoV | Oui | Oui | Non précisé |
| Activité documentée <i>in vitro</i> sur SARS-CoV-2 | Oui | Non | Oui |
| Données de sécurité disponibles | Peu de recul (en cours de développement dans le traitement de l'infection à Ebola) | Recul important (traitement de l'infection à VIH) | Recul très important (60 ans d'utilisation) |
| Effets indésirables potentiels | - réactions à l'injection - altération de la fonction rénale et hépatique (augmentation transitoire des transaminases) | - troubles digestifs : diarrhée, nausées vomissements - anomalies lipidiques (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie) - atteintes du foie/pancréas - troubles du rythme cardiaque - nombreuses interactions médicamenteuses* | - hypoglycémies sévères - anomalies du rythme cardiaque - troubles digestifs : douleurs abdominales, diarrhée, nausées vomissements - céphalées, vision floue, et éruptions cutanées - Surdosages fatals |
| Posologie proposée | 200 mg à J1 100 mg/J de J2 à J10 | 400/100 mg 2/J (soit 800/200 mg) pendant 14 J | 400 mg 2/J à J1 400 mg/J de J2 à J10 |

*Principalement avec les médicaments sédatifs utilisés en réanimation. Le HCSP précise que cette action sur les cytochromes nécessite une attention particulière sur les médicaments associés et d'adapter les doses selon des dosages plasmatiques.

3.4.1.2 Référentiel thérapeutique interne au CHU de Rouen

A la suite des recommandations émises par le HCSP, le groupe de travail thérapeutique est à l'initiative de rédiger un référentiel thérapeutique contenant les recommandations locales faisant l'objet de notre étude.

- Certaines spécificités de l'infection à COVID-19 et leurs conséquences pratiques y sont décrites.

La radiographie thoracique est souvent normale à la phase initiale de la pathologie malgré une hypoxie. Le diagnostic peut alors être fait par PCR sur écouvillon nasopharyngé, ainsi que sur prélèvement respiratoire profond, et par le scanner qui peut être très évocateur. Il est précisé que les recherches virologiques peuvent être négatives à un stade tardif de la maladie. L'évolution de la maladie et les critères d'appel à la réanimation y sont également indiqués.

Le bilan initial proposé à chaque patient lors de l'admission en unité COVID comprend une PCR COVID-19, un bilan biologique complet (NFS, CRP, gaz du sang...), une sérologie VIH, VHB et VHC ainsi qu'un électrocardiogramme.

- Les recommandations locales sur la prise en charge thérapeutique y sont décrites.

Des modalités de prise en charge thérapeutique, tant spécifiques que non spécifiques (oxygénation, traitements symptomatiques), sont proposées. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons uniquement à la prise en charge spécifique antivirale.

Il est rappelé qu'aucun traitement n'ayant fait preuve d'efficacité et que la prescription d'un traitement hors AMM relevant de la responsabilité du prescripteur, la décision d'initier le traitement ne doit être prise qu'en cas de nécessité, dans les stades sévères de la maladie, et à défaut, de ne prescrire que des traitements symptomatiques.

Si l'initiation d'un traitement antiviral est retenue (idéalement dans le cadre d'un protocole ou à défaut sur l'avis d'un infectiologue), il est recommandé de l'instaurer le plus tôt possible et dans tous les cas, avant le 12^{ème} jour d'évolution chez les patients, non en fin de vie, en l'absence de contre-indication et d'interaction médicamenteuse importante, comme le recommande le HCSP. Il est précisé qu'une fiche pratique sur chacune des molécules, est à disposition des prescripteurs (celle sur le LPV/r est décrite par la suite).

Les critères de choix de la molécule sont spécifiés et présentés sous forme d'un arbre décisionnel (annexe 3).

1. L'instauration d'un traitement antiviral (LPV/r en première intention et HCQ en seconde intention) est indiquée si au moins l'un des signes de gravité suivants est présent chez un patient hospitalisé présentant une pneumopathie oxygéo-dépendante :

- **Oxygénodépendance >3L/min (pour obtenir une saturation >95%)**
- **Fréquence respiratoire >24/min**
- **SpO₂ <90% ou PaO₂ <70mmHg en air ambiant (en l'absence d'insuffisance respiratoire chronique)**
- **Troubles de la vigilance**
- **PA systolique <100mmHg**
- **Lactates artériels >2mmol/L**

Une atteinte bilatérale et extensive au scanner associée à des signes cliniques, ainsi que la rapidité de l'aggravation des signes cliniques, peuvent intervenir dans la prise de décision.

2. Dans le cas de pneumonies prises en charge en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë avec excrétion virale dans les prélèvements respiratoires, le remdésivir est recommandé en première intention en l'absence de défaillance d'organe autre que respiratoire. Néanmoins, en présence d'une défaillance d'organe, on retrouve le schéma précédent, à savoir le LPV/r en première intention et l'HCQ en seconde.

3. En l'absence d'excrétion virale, il est recommandé de ne pas instaurer de traitement antiviral.

Il est important de noter que le remdésivir ne bénéficiant pas d'AMM dans ces conditions d'utilisation, son approvisionnement et sa délivrance le rendent moins facilement accessible que le LPV/r ou que l'HCQ. De plus, la seule forme pharmaceutique actuellement disponible est la voie intraveineuse. Ces particularités ont été des arguments supplémentaires pour ne pas l'instaurer en première intention face aux deux autres médicaments. Néanmoins, si la pharmacie du CHU de Rouen a pu se procurer en quantités suffisantes la forme comprimée de ces deux molécules, l'approvisionnement de la forme solution buvable pour le LPV/r a été moins évidente (rupture de stock).

- Un modèle de compte rendu hospitalier (CRH) est proposé afin d'homogénéiser les pratiques et pour éviter toute perte d'information.

Parmi les antécédents médicaux des patients à relever dans les CRH, y sont décrits les facteurs de risques d'évolution défavorable et présumés d'évolution défavorable vers une atteinte grave de la COVID-19.

TABLEAU 6 - LISTE DES FACTEURS DE RISQUES DEFAVORABLES OU PRESUMES DEFAVORABLES DANS LE CADRE DE LA COVID-19.

| Facteurs de risques d'évolution défavorable | Facteurs de risques présumés d'évolution défavorable |
|--|--|
| Age > 70 ans | Immunodépression congénitale ou acquise |
| Antécédent cardiovasculaire : HTA compliquée, AVC, coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque | Cirrhose Child > A |
| Diabète non équilibré ou compliqué | Obésité (IMC > 30 kg/m ²) |
| Pathologie respiratoire chronique | Splénectomie |
| Insuffisance rénale chronique dialysée | Drépanocytose homozygote |
| Cancer évolutif sous traitement | |

En complément de ce guide, des fiches détaillées, plus spécifiques et adaptées à la pratique, sur le LPV/r et l'HCQ ont été mises à disposition des prescripteurs. Celle sur le LPV/r est détaillée dans le sous-chapitre suivant.

3.4.1.3 *Fiche pratique sur le lopinavir associé au ritonavir, interne au CHU de Rouen*

- Une première version de la fiche LPV/r est publiée le 26/03/2020 (annexe 4).

A ce stade, il est décidé d'initier le traitement de LPV/r à posologie standard pour tous les patients hors contexte réanimatoire, répondant aux critères cités précédemment. Cette dose standard (800/200 mg par jour, soit 2 comprimés de 200/50 mg, matin et soir pendant 10 à 14 jours) correspond à la dose habituellement prescrite chez les patients VIH. Le risque de surdosage étant plus élevé pour les patients en contexte réanimatoire, il est indiqué pour ces derniers, d'instaurer le traitement à demi-dose soit à 200/50 mg matin et soir.

Sans certitude de son efficacité contre le virus, d'un risque de surdosage déjà établis et retransmis par les centres régionaux de pharmacovigilance, d'effets indésirables fréquents et dose-dépendants connus chez les patients VIH, il a été jugé nécessaire de réaliser un suivi étroit, notamment *via* un dosage plasmatique. L'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) et la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) publient le 26 mars 2020, des recommandations pour le suivi thérapeutique pharmacologique du LPV/r (annexe 5). En se basant sur ces recommandations, il est alors indiqué, pour chaque instauration de LPV/r, d'adapter la posologie selon les résultats des dosages plasmatiques du lopinavir, devant être réalisés dès J3.

- Un dosage de la concentration plasmatique de lopinavir résiduelle à prélever avant la prise de LPV/r (à T0).
- Un dosage de la concentration plasmatique de lopinavir au pic à prélever 4 heures après la prise de LPV/r (à T4).

Dans cette fiche, les formes pharmaceutiques du LPV/r disponibles sont également décrites, à savoir la forme en comprimé et la forme en solution buvable ainsi que leurs conditions de stockage respectives (température ambiante pour le comprimé, réfrigérateur pour la solution buvable). La forme comprimé du LPV/r est à avaler en entier, ne doit être ni mâchée, ni coupée, ni broyée, et ne peut pas être administrée par sonde nasogastrique (SNG) puisque le LPV/r fait partie des médicaments non écrasables (117). Cette forme est recommandée pour tous les patients hors contexte réanimatoire et pour ceux qui, dans un

contexte réanimatoire, n'ont pas de SNG. La solution buvable de LPV/r en alternative à la forme comprimé, est donc recommandée pour les patients dans un contexte réanimatoire possédant une SNG.

Les SNG utilisées au CHU de Rouen, constituées par du polyuréthane, peuvent être endommagées par le propylène glycol et l'éthanol contenus dans la solution buvable. Selon l'université de Liverpool et son groupe de travail sur les interactions médicamenteuses, les précipitations générées par cette incompatibilité peuvent être limitées par un rinçage de la SNG (annexe 6). Les propriétés lipophiles du LPV/r laissent à croire que le lait non écrémé reste la meilleure solution de rinçage, de ce fait, c'est ce qu'il est recommandé de faire aux utilisateurs dans la fiche pratique.

La solution buvable étant en tension d'approvisionnement, le groupe de travail thérapeutique autorise l'écrasement des comprimés, uniquement en cas d'indisponibilité de la forme buvable et selon des modalités d'administration particulières. L'écrasement des comprimés entraîne une diminution de 45% de la biodisponibilité par rapport à une prise classique du comprimé. Si cette pratique est suivie par le prescripteur, la dose prescrite doit être de 400/100 mg 2 fois par jour pour tous les patients quel que soit le contexte (réanimatoire et hors réanimatoire).

Certains effets indésirables attendus sont décrits : hypersensibilité, affection de la peau, troubles digestifs (tels que diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales), cytolyse hépatique et plus rarement cholestase ictérique, pancréatite, troubles du bilan biologique (glycémie, triglycéridémie, cholestérolémie, ...) et l'effet antabuse, observé uniquement avec la solution buvable. Ce médicament étant susceptible d'engendrer des troubles hépatiques (risque d'augmentation des transaminases à plus de 5 fois la normale, et plus rarement, augmentation de la bilirubine), il est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques à un stade sévère (cirrhose, score de Child B et C) et une surveillance du bilan hépatique s'impose pour les autres patients.

Comme vu précédemment, la présence du ritonavir a un effet « *booster* » sur le lopinavir, par son action sur son métabolisme en agissant sur le CYP3A4. Par conséquent, de nombreuses interactions médicamenteuses sont possibles avec les médicaments substrats du cytochrome P450. Il est donc recommandé au prescripteur de faire une analyse d'interaction médicamenteuse entre le LPV/r et les médicaments co-prescrits.

- Une 2nde fiche est publiée le lendemain, soit le 27 mars (annexe 7).

Elle reprend la plupart des informations précédemment décrites. Pour suivre les recommandations du HCSP et pour homogénéiser les pratiques, il est finalement décidé que tous les patients (contexte réanimatoire ou hors contexte réanimatoire) doivent débiter le traitement à dose standard. Cependant, pour les patients en contexte réanimatoire, il est indiqué de diminuer la dose de moitié en cas d'intolérance clinique et/ou biologique ou en cas de surdosage. Il est ajouté qu'en cas d'écrasement des comprimés, la modification de la dose est à discuter collégialement du fait d'un risque de sous-dosage.

- Une 3^{ème} fiche pratique est publiée le 06 mai 2020 (annexe 8).

Après plusieurs semaines de mise en pratique, il a été observé de très fréquents surdosages chez les patients traités par LPV/r au CHU de Rouen, qu'ils soient pris en charge en réanimation ou non. De ce fait, il est décidé par le groupe de travail thérapeutique, de débiter systématiquement le traitement à demi-dose quel que soit le contexte (soit 1 comprimé de 200/50 mg matin et soir, ou 2,5 mL pour la solution buvable), excepté ceux pour qui les comprimés sont écrasés qui conservent une initiation à posologie standard. La réalisation systématique dès J3, du dosage de la concentration plasmatique résiduelle du lopinavir est rappelée (la concentration au pic étant à effectuer au cas par cas).

TABLEAU 7 - EVOLUTION DES POSOLOGIES DE LPV/R RECOMMANDEES SELON LE CONTEXTE.

| | Fiche n°1 | Fiche n°2 | Fiche n°3 |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Date de publication | 26/03/2020 | 27/03/2020 | 06/05/2020 |
| Hors contexte réanimatoire | 400/100 mg 2*/J | 400/100 mg 2*/J | 200/50 mg 2*/J |
| Contexte réanimatoire SANS SNG | 200/50 mg 2*/J | 400/100 mg 2*/J | 200/50 mg 2*/J |
| Contexte réanimatoire AVEC SNG | 200/50 mg (Soit 2,5 mL) 2*/J | 400/100 mg (Soit 5 mL) 2*/J | 200/50 mg (Soit 2,5 mL) 2*/J |
| Indisponibilité de la solution buvable | 400/100 mg 2*/J | 400/100 mg 2*/J | 400/100 mg 2*/J |

3.4.1.4 Les données pharmacocinétiques du lopinavir associé au ritonavir

Les données pharmacocinétiques disponibles et officielles du LPV/r ont été évaluées chez des adultes volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH et ont été utilisées par défaut, dans les choix de modalités de prise en charge dans l'indication COVID-19.

L'activité antivirale de l'association des deux molécules est due principalement au lopinavir. En témoigne la CE50 antivirale du lopinavir (concentration entraînant 50% de l'effet maximum, témoin de l'activité d'une molécule) qui est, *in vitro*, environ 10 fois inférieure à celle du ritonavir.

Les études sur les différentes alimentations (repas hyperlipidique *versus* à jeun) n'ont montré aucune différence significative sur les concentrations plasmatiques obtenues du lopinavir en comprimé. Par conséquent, les comprimés de LPV/r peuvent être administrés indifféremment au cours ou en dehors d'un repas. En revanche, il a été démontré qu'un repas lipidique modéré est associé à une augmentation des concentrations plasmatiques du lopinavir administré en solution buvable. Cela signifie alors que sous cette forme, le LPV/r doit être administré lors d'un repas si l'on veut augmenter sa biodisponibilité.

Le pic plasmatique moyen de lopinavir obtenu après la prise d'une dose à 400/100 mg 2 fois par jour de LPV/r, est de $12,3 \pm 5,4$ µg/mL, atteint approximativement 4 heures après l'administration. À l'état d'équilibre, les concentrations moyennes avant la prise du matin étaient de $8,1 \pm 5,7$ µg/mL. À l'état d'équilibre, la liaison protéique du lopinavir est approximativement de 98 à 99%. Le lopinavir se lie à la fois à l'alpha-1-glycoprotéine acide (α -1GPA) et à l'albumine, avec toutefois une affinité supérieure pour l' α -1GPA.

Le lopinavir est fortement métabolisé par le système hépatique des cytochromes P450, presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A4. Le ritonavir étant un inhibiteur puissant notamment de l'isoenzyme CYP3A, il inhibe donc le métabolisme du lopinavir et augmente ses concentrations plasmatiques et l'exposition systémique à celui-ci.

Environ 2,2% et 19,8% de la dose administrée de lopinavir inchangés ont été retrouvés respectivement dans les urines et dans les fèces. La clairance rénale du lopinavir est considérée comme négligeable. La demi-vie effective (du pic à la vallée) du lopinavir sur un intervalle de doses de 12 heures était de 5 à 6 heures en moyenne.

3.4.2 Constitution de la cohorte

Afin d'obtenir la liste des patients ayant reçus du LPV/r et constituer la cohorte de l'étude, nous avons utilisé les outils informatiques disponibles sur le CHU de Rouen.

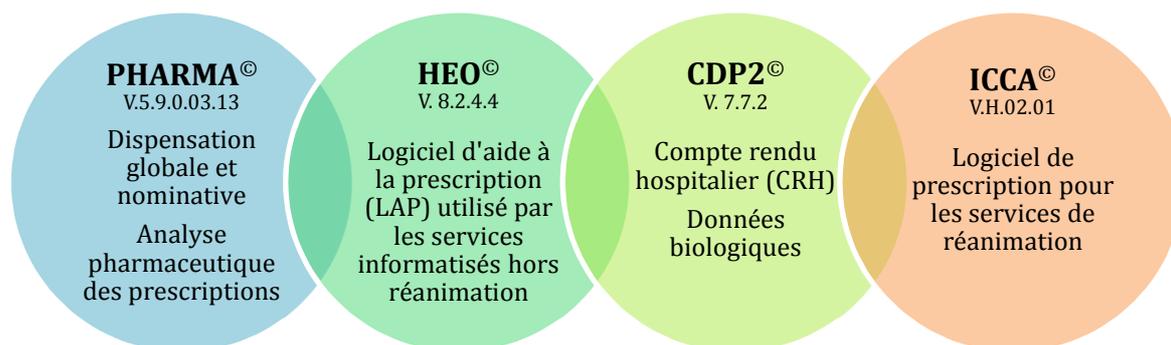


FIGURE 20 - OUTILS INFORMATIQUES EN LIEN AVEC LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS AU CHU DE ROUEN.

La délivrance de LPV/r par la pharmacie du CHU de Rouen s'est faite sur demande dite « globale ». Autrement dit, c'est une délivrance qui se fait sur demande des services *via* le logiciel PHARMA[®] sans qu'aucune ordonnance ne soit nécessaire. Une des conséquences de la délivrance globale de LPV/r (à l'inverse de l'HCQ), est que la traçabilité des dispensations se fait par service et non pas par patient. Il a donc été nécessaire d'identifier un autre moyen pour obtenir la liste des patients ayant reçus du LPV/r.

Pour cela, en premier lieu, le module « analyse pharmaceutique » du logiciel PHARMA[®] a été utilisé. En effet, toutes les prescriptions des services informatisés hors réanimation du CHU de Rouen (faites sur HEO[®]) sont, à l'aide d'une interface envoyant les données d'HEO[®] vers PHARMA[®], analysées par la pharmacie *via* ce module. À l'aide des filtres « LPV/r » sous ses trois formes pharmaceutiques (deux dosages en comprimé et un dosage en solution buvable) et de la période donnée (15 mars 2020 au 31 mai 2020), nous avons eu la possibilité d'extraire la liste des patients ayant eu une prescription de LPV/r.

En revanche, l'analyse de ces prescriptions ne concerne que les services utilisant le logiciel HEO[®] et donc exclut les services de réanimations utilisant le logiciel ICCA[®]. Pour obtenir la liste exhaustive des patients ayant reçu le LPV/r, une demande auprès de la DRCI (Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation) a été effectuée. La DRCI a la possibilité d'extraire informatiquement et sur l'ensemble des logiciels de prescriptions, la liste des séjours selon un code défini dans la classification internationale des maladies, 10^{ème} révision (CIM-10). Ces codes sont disponibles sur le site de l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) et sont attribués à chaque séjour hospitalier (118).

Le 17 février 2020, l'ATIH associe à l'intitulé « Maladie respiratoire à coronavirus 2019 [COVID-19] » le code U07.1. L'extraction demandée à la DRCI s'est donc faite à partir de ce code afin de lister tous les séjours de patients entre le 15 mars et le 31 mai 2020 associé à la COVID-19. Plus précisément, chaque séjour se voit attribuer un code plus spécifique, détaillé de la manière suivante :

- U07.10 = COVID-19, forme respiratoire, virus identifié
- U07.11 = COVID-19, forme respiratoire, virus non identifié
- U07.12 = COVID-19, porteur de SARS-CoV-2 asymptomatique, virus identifié
- U07.13 = Autres examens et mises en observation en lien avec la COVID-19

A partir de cette extraction, plus complète que la précédente effectuée *via* le logiciel PHARMA[®], la liste des patients hospitalisés dans les services hors réanimation, ayant reçus du LPV/r a pu être vérifiée et complétée par la liste de patients hospitalisés en réanimation. Cependant, la liste des patients hospitalisés en réanimation comprenait les patients en lien avec la COVID-19 mais sans aucune précision sur la thérapeutique reçue. A partir du logiciel ICCA[®], les dossiers de ces patients et plus précisément leurs plans de soins ont été analysés afin de déterminer si du LPV/r avait été instauré lors du séjour.

Nous avons pu à l'aide de ces outils, constituer une liste exhaustive des patients traités par du LPV/r indiqué dans la COVID-19.

3.4.3 Exploitation des données

Pour évaluer les pratiques chez ces patients, un classeur Excel[®] anonymisé a été constitué à partir de plusieurs sources de données. On compte parmi elles :

- La liste des patients ayant reçu du LPV/r.
- Le compte rendu d'hospitalisation (CRH) et les résultats biologiques, disponibles dans CDP2[®].
- Les plans de soins et les transmissions des infirmiers retrouvés dans ICCA[®] ou dans HEO[®] selon le service de prescription du LPV/r.
- Le logiciel GAM CHU[®] (V. du 03/04/20) qui permet la centralisation de toutes les déclarations de suspicion d'effets indésirables médicamenteux émanant de la Seine-Maritime et de l'Eure et d'en assurer la traçabilité.
- Le logiciel Dxlab[®] (v.351.18.) permettant de répertorier les résultats biologiques transmis à CDP2[®] et notamment les résultats du suivi des concentrations plasmatiques de lopinavir qui nous ont été transmis par laboratoire de pharmacologie du CHU.

3.4.3.1 Les données démographiques relatives au patient (CRH)

| Nom | Prénom | Sexe | Date de naissance | Âge patient (années) | Taille (cm) | Poids à l'entrée (kg) | IMC (kg/m ²) | Antécédents médicaux |
|-----|--------|------|-------------------|----------------------|-------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|
|-----|--------|------|-------------------|----------------------|-------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|

3.4.3.2 Les données cliniques relatives aux séjours des patients (CRH et CDP2®)

| | | | | |
|----------------------------------|--|----------------|------------------------------|--|
| J0 (jour du début des symptômes) | Date initiale de PEC* (CHU + Hors CHU) | PEC à Jx du J0 | PEC au CHU à Jx du J initial | Date entrée UNITE COVID <i>Maladies infectieuses et tropicales (2 unités)</i> <i>Médecine interne (1 unité)</i> <i>Orthopédie (1 unité)</i> <i>Gastroentérologie (1 unité)</i> |
|----------------------------------|--|----------------|------------------------------|--|

| | | | | |
|----------------------|--|--------------------------|-----------------|----------------------|
| Passage en réa (O/N) | Date entrée Réa - <i>Médicale</i> - <i>Chirurgicale</i> - « <i>Ephémère</i> » | Entrée en Réa à Jx du J0 | Date sortie réa | Durée séjour Réa (J) |
|----------------------|--|--------------------------|-----------------|----------------------|

| | | | | |
|---|-------------|------------------|-----------|----------------------|
| Date entrée UNITE post COVID <i>Orthopédie</i> | Date sortie | Soit au Jx du J0 | Suite PEC | Durée PEC au CHU (J) |
|---|-------------|------------------|-----------|----------------------|

*PEC : Prise en charge

3.4.3.3 Les données cliniques relatives à l'infection COVID-19 (CRH et CDP2®)

Les symptômes rencontrés au J0 des symptômes tels que mentionnés dans les CRH :

| | | | | | | | |
|--------------|------------|---------------|----------------------|------------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
| Fièvre (O/N) | Toux (O/N) | Dyspnée (O/N) | Expectorations (O/N) | Signes de choc hémodynamique (O/N) | Céphalées (O/N) | Myalgies (O/N) | Vomissements (O/N) |
|--------------|------------|---------------|----------------------|------------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|

| | | | | | | |
|----------------|----------------------------|----------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------|
| Diarrhée (O/N) | Douleurs thoraciques (O/N) | Asthénie (O/N) | Anosmie, agueusie (O/N) | Troubles de la conscience (O/N) | Syndrome grippal (O/N) | Rhinorrhée (O/N) |
|----------------|----------------------------|----------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------|

La documentation de l'infection COVID-19 au moment de la prescription de LPV/r :

| | | |
|--|--|--|
| Documentation infection (DOCUMENTEE/SUSPECTEE) | Probabilité TDM (FORTE/COMPATIBLE/INTERMEDIAIRE /FAIBLE/NON FAITE) | Etendue TDM (SEVERE >50% ETENDUE 25-50% MODERE 10-25% MINIME <10% NON FAITE) |
|--|--|--|

| | | | | | |
|---------------------------|--------|---------------------------|--------|---------------------------|--------|
| PCR 1 (POSITIVE/NEGATIVE) | Date 1 | PCR 2 (POSITIVE/NEGATIVE) | Date 2 | PCR 3 (POSITIVE/NEGATIVE) | Date 3 |
|---------------------------|--------|---------------------------|--------|---------------------------|--------|

| | | | |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| Date de la 1 ^{ère} PCR + | Délai PCR+ /J0 (J) | Délai PCR+ /J PEC (J) | Délai PCR + /J LPN (J) |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|

3.4.3.4 Les données thérapeutiques relatives à la prescription de LPV/r (CRH, plans de soins/transmissions des infirmiers via ICCA©/HEO©, GAM-CHU©)

La présence ou l'absence des signes de gravité conditionnant l'instauration de LPV/r :

| | | | | |
|---|--|--|--|---|
| Oxygéno-requérance (< ou > à 3L/min) | Désaturation SpO ₂ en AA % (< ou > à 95%) | Fréquence respiratoire (< ou > à 24/min) | Troubles de la vigilance (O/N) | Pression Artérielle Systolique < 100mmHg (O/N) |
|---|--|--|--|---|

Les informations relatives à la prescription de LPV/r :

| | | | | | | |
|----------------------|--|----------------|-----------------|--------------|---|---|
| Date d'initiation | Fin théorique (à J+10 du début) | Date de fin | Motifs arrêt | Durée () | Services de prescription du LPV/r | Si service d'initiation autre que MALINF : avis infectio ? (O/N) |
|----------------------|--|----------------|-----------------|--------------|---|---|

| | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------|---|--------------------|---------------------------------|---|
| Débuté à Jx du J de la PEC | Débuté à Jx de J0 | Fin à Jx de J0 | Galénique (COMPRIME /SOLUTION BUVABLE) | Commentaire IDE | Date changement galénique | Posologie 1 (STANDARD 400*2/ DEMI 200*2/ AUTRE) |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------|---|--------------------|---------------------------------|---|

| | | | | |
|-------------|---------------------------------|-------------------------------------|-----------|--|
| Posologie 2 | Date changement posologie | Motif de changement posologie | Consignes | SI SNG ==> Changement de la SNG ? (O/N) |
|-------------|---------------------------------|-------------------------------------|-----------|--|

Les intolérances rencontrées pendant la prise de LPV/r, le cas échéant, la présence ou l'absence d'un signalement au Centre Régional de Pharmacovigilance :

| | | | |
|---------|-------------------------|--------------------|---|
| Transit | Intolérances (O/N) | Type d'intolérance | Déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (O/N) |
|---------|-------------------------|--------------------|---|

3.4.3.5 Les données biologiques (CDP2®, laboratoire de pharmacologie)

Données relatives à chaque dosage plasmatique du lopinavir :

| Dosage (O/N) | Date | [Résiduelle] (ng/mL) | Heure (h) | Dosé après la X ^{ème} dose | [Pic] (ng/mL) | Heure (h) | Dosé après la X ^{ème} dose |
|--------------|------|----------------------|-----------|-------------------------------------|---------------|-----------|-------------------------------------|
|--------------|------|----------------------|-----------|-------------------------------------|---------------|-----------|-------------------------------------|

Des dosages de CRP étaient relevés dans le but de déterminer si une corrélation puisse être observée avec le surdosage :

| [CRP] entrée | [CRP] J dosage 1 | [CRP] J dosage 2 | [CRP] J dosage 3 | [CRP] max | [CRP] Après traitement par LPV/r |
|--------------|------------------|------------------|------------------|-----------|----------------------------------|
|--------------|------------------|------------------|------------------|-----------|----------------------------------|

Certaines données biologiques pendant le traitement par LPV/r :

| [Créatininémie] à J0 de LPV/r (µmol/L) | DFG selon Cockcroft (mL/min) | DFG selon MDRD (mL/min) | Augmentation des TGO TGP (BILAN NON FAIT/ NON/ DC/ OUI >3N/ OUI >5N) | Augmentation bilirubine (BILAN NON FAIT/ NON/DC/ OUI >3N/ OUI >5N) | Augmentation GGT (BILAN NON FAIT/ NON/DC/ OUI >3N/ OUI >5N) | Augmentation PAL (BILAN NON FAIT/ NON/DC/ OUI >3N/ OUI >5N) |
|--|------------------------------|-------------------------|--|--|---|---|
|--|------------------------------|-------------------------|--|--|---|---|

| Fonction hépatique PDT TTT | Fonction hépatique AVANT TTT | SEROLOGIE VIH (NON FAITE/ NEGATIVE/POSITIVE/ FAITE AVANT COVID - / FAITE AVANT COVID +) | DATE SEROLOGIE VIH | SEROLOGIES VHB/VHC (NON FAITE/ NEGATIVE/POSITIVE/ FAITE AVANT COVID - / FAITE AVANT COVID+ / VACCIN VHB) |
|----------------------------|------------------------------|---|--------------------|--|
|----------------------------|------------------------------|---|--------------------|--|

3.4.4 Technique de dosage

Le dosage de la concentration plasmatique de lopinavir a été réalisé selon un protocole développé par le laboratoire de pharmacologie du CHU de Rouen et validé conformément aux normes d'accréditation ISO15189. Les échantillons de plasma/sérum humain ont été analysés par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS/MS).

Les cibles thérapeutiques étaient celles recommandées pour le traitement du VIH : 1000-8000 ng/mL à H0 (concentrations résiduelle) et 9000-14000ng/mL à H4 (concentrations au pic). Il a été choisi, par le laboratoire de pharmacologie, de ne doser que le lopinavir dans l'association LPV/r car l'activité antivirale est portée essentiellement par cette molécule.

3.4.5 Analyses statistiques

Les données quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne \pm écart type et de médiane et les données qualitatives en fréquence et en pourcentage.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R (*The R Foundation for Statistical Computing*, Vienne, Autriche, version 3.6.0).

Pour déterminer si une corrélation était significative entre la concentration plasmatique résiduelle de lopinavir et la CRP, nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Spearman et la valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les graphiques ont été effectués à l'aide du logiciel Prism[®] (version 8.0.2) et des outils graphiques disponibles sur Word[®] (version 2013).

3.5 RESULTATS

Au CHU de Rouen, sur la période analysée, voici quelques chiffres clés :



FIGURE 21- LES CHIFFRES CLES AU CHU DE ROUEN DU 15/03/2020 AU 31/05/2020.

3.5.1 Caractéristiques démographiques des patients

Du 15 mars au 31 mai 2020, 83 patients ont été hospitalisés au CHU de Rouen pour une suspicion ou une infection avérée de COVID-19 et ont été traités par LPV/r. Cette cohorte composée de 53 Hommes (H) et 30 Femmes (F) (ratio H/F de 1,7) était âgée en moyenne de 63 ans (\pm 14,5 ans, médiane : 64 ans, âges extrêmes : 27-91 ans) lors de l'étude.

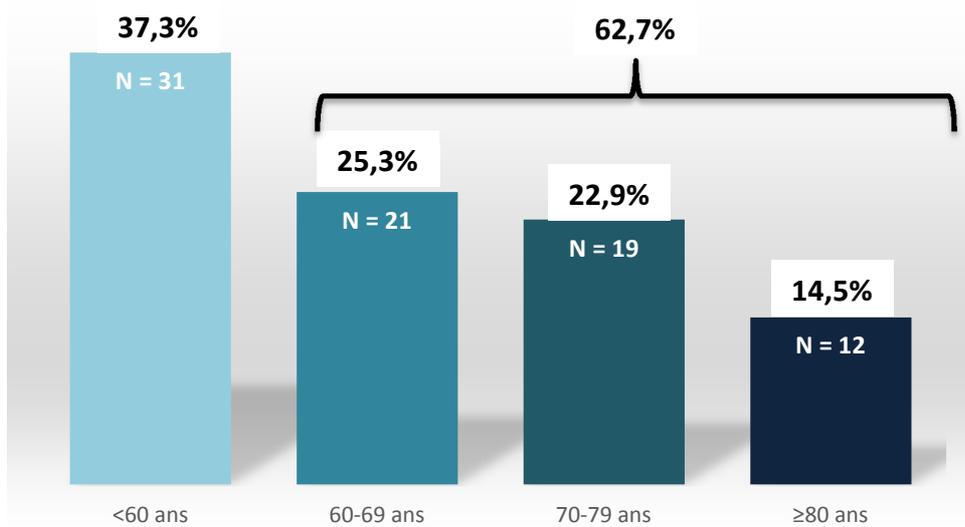


FIGURE 22 - REPARTITION DES AGES DES PATIENTS DE LA COHORTE.

L'IMC médian des patients étudiés était de 29kg/m². Selon la classification de l'OMS (annexe 9), on retrouve dans la majorité des cas, des patients en surcharge pondérale (30 patients, soit 36,1%) ou des patients ayant un IMC>30 kg/m², considéré comme étant un facteur de risque présumé d'évolution défavorable (33 patients, soit 39,7%).

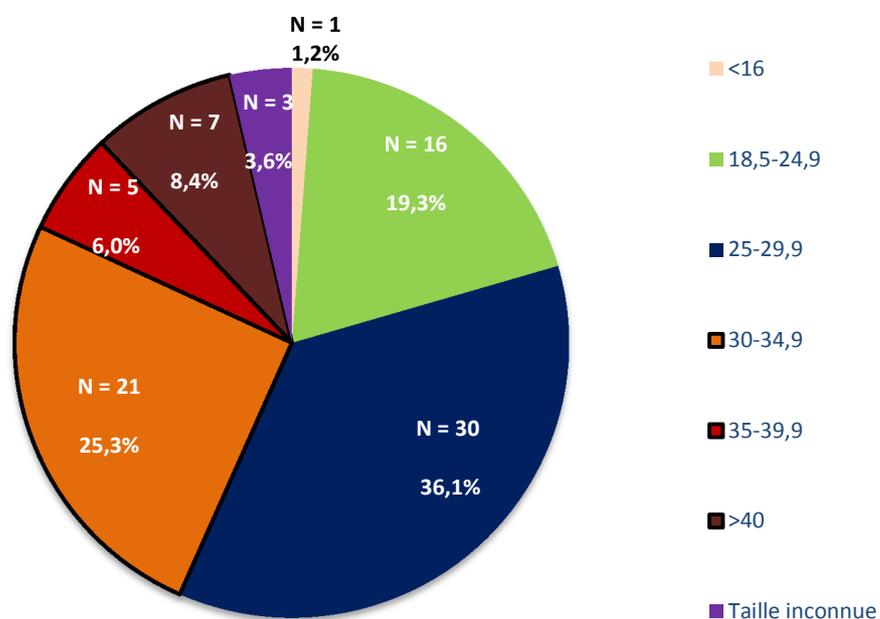


FIGURE 23 - REPARTITION DE L'IMC (KG/M²) DES PATIENTS DE LA COHORTE.

Parmi les antécédents personnels de ces patients recueillis dans les CRH, nous avons pu relever ceux faisant partie des facteurs de risque d'évolution défavorable ou présumés défavorables d'une infection au SARS-CoV-2. Il s'agissait des pathologies cardiovasculaires telles que l'HTA, les dyslipidémies, et les cardiopathies, le diabète (sans précision sur l'équilibre du traitement), des pathologies respiratoires chroniques telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les pneumopathies (dont la tuberculose) et l'asthme, l'insuffisance rénale dialysée, des pathologies malignes (sans précision sur l'évolutivité, la rémission ou sur les éventuels traitements spécifiques en cours) et de l'obésité.

Sur les 83 patients, 10 patients (12,0%) ne présentaient aucun antécédent médical connu.

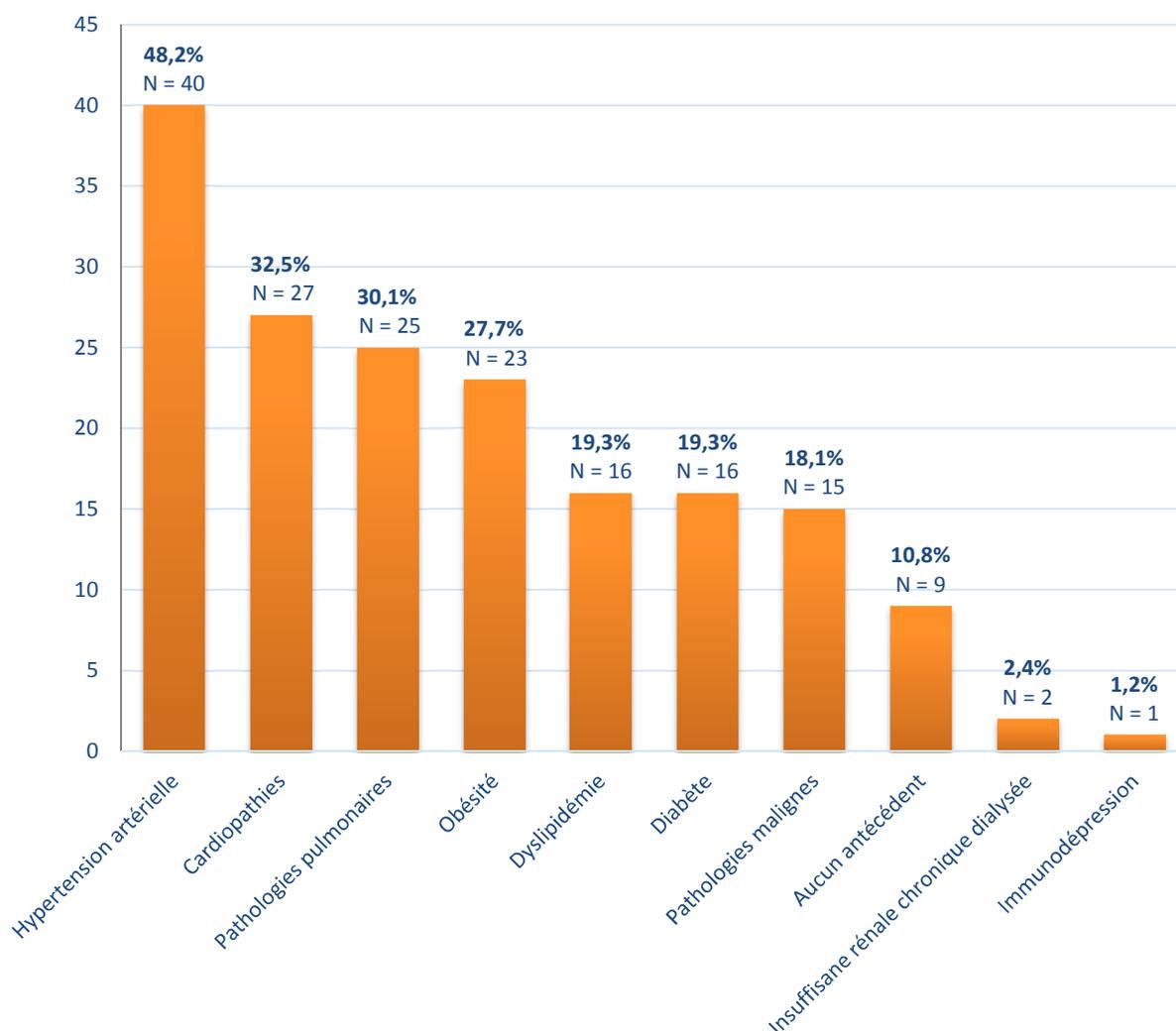


FIGURE 24 - REPARTITION DES ANTECEDENTS MEDICAUX CONSIDERES COMME FACTEURS DE RISQUE DES PATIENTS DE LA COHORTE.

On remarque que le facteur de risque « obésité » n'est pas mentionné dans les CRH pour 11 patients ($IMC >30 \text{ mg/kg}^2$), et il l'est pour un patient qui a un IMC à 26 mg/kg^2 .

Les autres facteurs potentiels d'évolution défavorable tels que cirrhose, splénectomie, drépanocytose homozygote, n'ont été retrouvés pour aucun patient.

3.5.2 La prise en charge hospitalière

Le J0 représentant le jour du début des symptômes, le délai moyen entre le J0 et l'hospitalisation des patients était de 7 jours ($\pm 4,4$ jours, les extrêmes variant de 0 à 21 jours).

Les symptômes les plus fréquemment mentionnés au J0 étaient la fièvre (78,3%), une dyspnée (67,5%) et de la toux (65,0%).

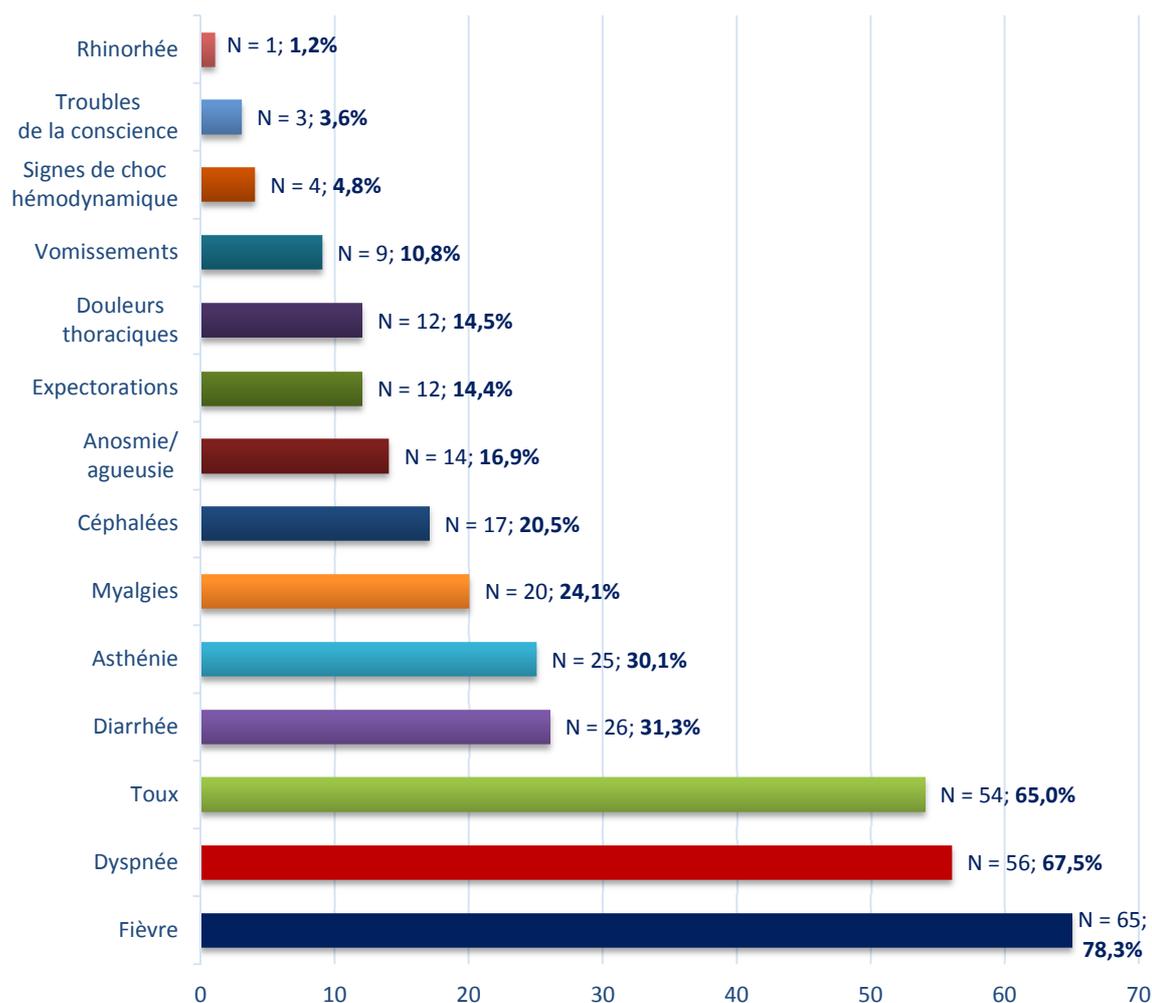


FIGURE 25 - REPARTITION DES SYMPTOMES MENTIONNES AU J0 PAR LES PATIENTS DE LA COHORTE.

Parmi nos patients, 74 (soit 89,1%) ont séjourné dans une unité COVID du CHU. Les 9 patients restants ont tous été hospitalisés en réanimation : 3 ne sont passés que par la réanimation, 5 étaient hospitalisés au préalable dans l'unité COVID d'un autre établissement, et 1 patient a été hospitalisé dans une unité post COVID après la réanimation.

A partir de leur arrivée au CHU (soit directement par le service des urgences, soit à la suite d'un transfert d'un autre établissement vers le CHU), les patients ont passé en moyenne 19 jours dans les services dédiés à cette prise en charge (réanimation, unité COVID, unité Post COVID) (\pm 12 jours ; médiane 17 jours). La prise en charge la plus courte est de 2 jours et la plus longue de 69 jours. Au total, 51 patients (61,4%) ont été hospitalisés en moyenne pendant 13 jours en réanimation (\pm 13 jours ; médiane 9 jours). La prise en charge la plus courte est de 1 jour et la plus longue de 57 jours.

La plupart d'entre eux (55 patients, soit 66,3%) rentraient à leur domicile au décours de l'hospitalisation, 11 patients (13,3%) ont été transférés vers un autre établissement pour la suite de leur prise en charge ou ont été hospitalisés dans un autre service pour une indication différente et 5 patients (6,0%) ont été transférés vers un établissement de soins de suite et de réadaptation (SSR). Parmi les 58 décès liés au COVID-19 au CHU constatés lors de cette période, 12 (14,4%) concernaient des patients ayant reçu du LPV/r.

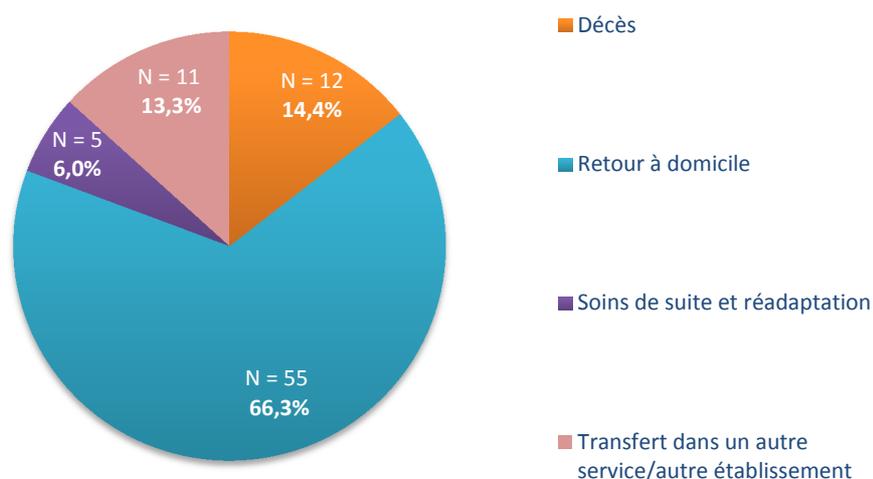


FIGURE 26 - REPARTITION DU DEVENIR DES PATIENTS DE LA COHORTE AU DECOURS DE L'HOSPITALISATION.

3.5.3 Conditions de prescription du lopinavir associé au ritonavir

3.5.3.1 Documentation de l'infection par le SARS-CoV-2

A ce stade de la pandémie, pour confirmer le diagnostic d'une infection au SARS-CoV-2, nous ne disposons que du test par PCR et de la probabilité de l'atteinte pulmonaire (forte, compatible, intermédiaire, faible) visible sur le scanner par TDM. On observe que les PCR ont été réalisées dans un délai moyen de 8 jours à partir du J0 des symptômes et à 1 jour en moyenne du début de l'hospitalisation. Parmi nos 83 patients traités par LPV/r, l'infection par SARS-CoV-2 avait été documentée au préalable par une PCR retrouvée positive chez 64 d'entre eux (77,1%) : 41 patients (64,1%) présentaient une forte probabilité d'être infecté prédite par la TDM, 17 patients (26,5%) avaient un résultat de TDM compatible, la probabilité était indéterminée pour 2 patients (3,1%), et enfin pour 4 patients (6,2%) la probabilité n'était pas renseignée.

Le LPV/r a donc été prescrit pour 19 patients chez qui l'infection n'était pas documentée par PCR : 10 patients (52,6%) pour lesquels, elle a été négative tout au long du traitement (faite une seule fois pour 2 patients, à 2 reprises pour 5 patients et à 3 reprises pour 3 patients) et 9 (47,3%) pour lesquels, elle s'est positivé après la mise sous LPV/r (avec un délai moyen de 5 jours après la prescription de LPV/r).

Parmi ces 19 patients pour qui le traitement a été débuté avant toute confirmation de l'infection par PCR, on note que 17 patients (89,4%) présentaient un scanner thoracique par TDM avec une probabilité forte ou compatible avec une infection au SARS-CoV-2.

En revanche, pour les 2 autres patients, la probabilité de positivité indiquée par l'image TDM était faible au moment de l'instauration du LPV/r.

TABLEAU 8 – DESCRIPTION DE LA DOCUMENTATION DE L'INFECTION CHEZ LES PATIENTS SOUS LPV/R.

| PCR | PROBABILITE TDM | | | | |
|--------------------|-----------------|------------|--------------|--------|----------------|
| | FORTE | COMPATIBLE | INDETERMINEE | FAIBLE | NON RENSEIGNEE |
| POSITIVE N = 73 | N = 45 | N = 22 | N = 2 | N = 0 | N = 4 |
| NEGATIVE N = 10 | N = 5 | N = 3 | N = 0 | N = 2 | N = 0 |

3.5.3.2 Critères d'instauration du LPV/r

Comme précédemment indiqué, l'instauration d'un traitement antiviral était décidée à la condition qu'au moins un des critères prédéfinis soit présent :

- Une oxygénodépendance >3L/min (pour obtenir une saturation >95%)
- Une SpO₂ <90% ou PaO₂ <70mmHg en air ambiant
- Une fréquence respiratoire >24/min
- La présence de troubles de la vigilance
- Une PA systolique <100mmHg

Sur l'ensemble des patients étudiés, un seul critère était retrouvé chez 10 patients (12,1%), 2 critères étaient retrouvés chez 26 patients (31,3%), 3 critères étaient retrouvés chez 32 patients (38,6%) et plus de 3 critères étaient retrouvés chez 5 patients (6,0%). Aucun des critères n'étaient renseignés dans les CRH pour 1 patient (1,2%).

Pour 9 patients (10,8%), le LPV/r avait été débuté dans un établissement autre que le CHU de Rouen. Les pratiques des autres établissements pouvant être différentes à celle du CHU, et ne faisant pas l'objet de notre étude, nous n'avons pas pris en compte ces 9 patients pour l'évaluation du respect des indications prédéfinies de prescription de LPV/r.

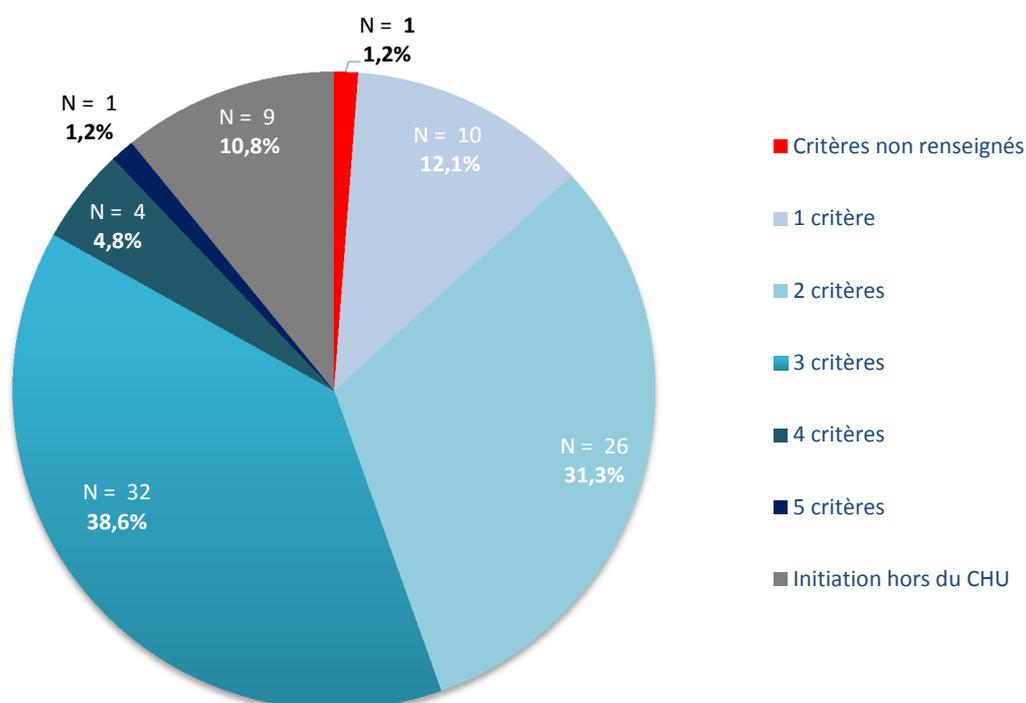


FIGURE 27 - NOMBRE DE CRITERES RAPPORTES PAR LES PRESCRIPTEURS A L'INSTAURATION DE LPV/R.

Parmi les 74 patients étudiés (83 patients et 9 exclusions), le critère posant l'indication d'un traitement le plus fréquemment rapporté, présent chez 70 patients (94,6%), était une oxygéo-requérance avec un débit d'oxygène >3L/min pour obtenir une saturation en oxygène supérieure ou égale à 95%. Le débit médian d'O₂ était de 7L/min.

Parmi les 4 patients ne présentant pas ce critère (5,4%), aucun critère n'était rapporté dans le CRH pour l'un. Pour les 3 autres, on retrouvait une SpO₂<95% (1 patient) ou une fréquence respiratoire >24/min (pour 1 patient) ou encore les deux (1 patient).

Les deux autres critères prédominants étaient la fréquence respiratoire supérieure à 24/min, présent chez 63,5% des patients, et la désaturation en air ambiant chez 62,1% d'entre eux (critère également le moins renseigné dans les CRH).

Les troubles de la vigilance et l'hypotension artérielle étaient les critères les moins fréquemment observés, respectivement chez 16,2% et 8,1% des patients.

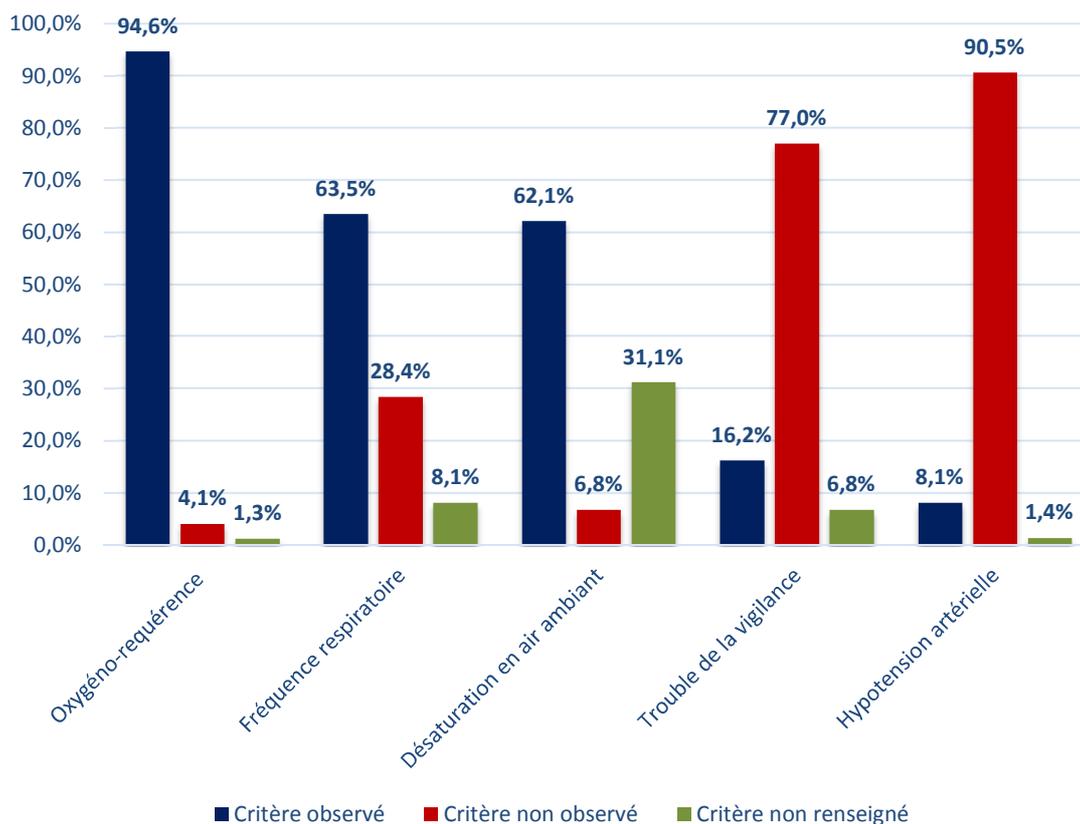


FIGURE 28 – PROPORTION DE CRITERES OBSERVES OU NON CHEZ LES PATIENTS DE LA COHORTE CONDITIONNANT LA PRESCRIPTION DE LPV/R.

3.5.3.3 Délai d'instauration du LPV/r

Le LPV/r était débuté en moyenne à J8 du début des symptômes, et au J2 de la prise en charge hospitalière. Si les critères d'instauration de traitement étaient présents, le traitement devait être instauré au plus tôt et dans tous les cas moins de 12 jours après le début des symptômes. On observe que pour 9 patients, le traitement a été débuté après ce délai, en moyenne 20 jours après le J0 des symptômes mentionnés dans le CRH. Pour 4 de ces patients, le traitement a été instauré dans le service de maladies infectieuses, pour 4 autres dans un service différent, dont la prise de l'avis d'un infectiologue était notée dans le CRH d'un seul patient. Pour le dernier patient l'instauration s'est faite dans un service extérieur au CHU.

3.5.3.4 Services d'instauration du LPV/r

Le LPV/r était initié :

- Dans le service de maladies infectieuses pour 37 patients (44,6% des cas)
- En réanimation pour 22 patients, (26,5% des cas)
- Dans d'autres services (comme la médecine interne) pour 17 patients (20,5% des cas)
- Dans un service extérieur au CHU pour 7 patients (8,4% des cas)

Dans ce contexte, il était préconisé que l'instauration du traitement se fasse avec l'avis d'un infectiologue ou dans le cadre d'un protocole. Aucune prescription n'a été effectuée dans le cadre d'un protocole. En excluant les cas d'initiation hors du CHU, parmi les 76 patients, le LPV/r était donc initié dans un service différent des maladies infectieuses chez 39 patients (51,3% des cas). Pour ces initiations de traitement, la prise d'un avis infectiologue était mentionnée dans 17 CRH (43,6%) et non précisée pour les 22 CRH restants (56,4%), émanant principalement de la réanimation (N= 16).

3.5.3.5 Recherche d'une sérologie VIH

Le LPV/r est un antirétroviral utilisé dans les infections contre le VIH. Il était important de déterminer au cours du séjour, si le patient était co-infecté par le VIH pour ne pas prendre le risque de traiter une infection VIH méconnue en monothérapie.

Chez 49 patients (59,0%), la sérologie VIH n'a pas été effectuée pendant l'hospitalisation mais on observe parmi eux, 4 sérologies VIH (négatives) effectuées lors d'une précédente hospitalisation, sans lien avec la COVID-19.

On retrouve parmi les 34 sérologies VIH effectuées, 33 sérologies négatives (97,1%) et 1 sérologie positive (2,9%).

Le patient VIH était initialement et depuis février 2020 sous ODEFSEY®. Après le diagnostic de COVID-19 posé chez ce patient, son traitement anti-VIH ne s'administrant pas par la SNG, il a été adapté transitoirement et relayé avec l'avis d'un infectiologue par KIVEXA® en complément du LPV/r.

3.5.3.6 Forme pharmaceutique du LPV/r prescrite

Le LPV/r était prescrit initialement en comprimés pour 65 patients (78,3%), et en solution buvable pour les 18 autres patients (21,7%).

Sur la fiche de recommandation interne au CHU, il était indiqué que pendant toute la durée du traitement, la solution buvable devait être stockée au réfrigérateur. On retrouvait 4 prescriptions (22,2%) sur les 18 prescriptions de solutions buvables pour lesquelles le lieu de stockage était précisé dans les commentaires infirmiers.

Il était également précisé que si le comprimé écrasé ou la solution buvable étaient administrés *via* une sonde nasogastrique (SNG), celle-ci devait être rincée par du lait non écrémé. Parmi les 18 patients recevant le LPV/r en solution buvable, 14 étaient hospitalisés en réanimation au moment de la prescription. Le LPV/r leur était administré certainement *via* une SNG, et sur 9 des 14 prescriptions (64,3%), le prescripteur précisait que celle-ci devait être rincée par du lait (type de lait non précisé dans 1 cas, demi écrémé dans 6 cas et non écrémé dans 2 cas). On retrouve 2 prescriptions en comprimés, pour lesquelles les patients, tous deux hospitalisés en réanimation, avaient une SNG et que par conséquent le comprimé était écrasé. Le rinçage de la SNG était bien indiqué pour ces deux prescriptions (l'une avec du lait non écrémé, l'autre avec du lait demi écrémé).

En cas de non-respect des mesures de rinçage, le LPV/r en solution buvable peut altérer la SNG. Le cas échéant, un changement de sonde doit alors être effectué. Aucun changement n'a été rapporté dans les CRH des patients de l'étude.

3.5.3.7 Posologies de LPV/r prescrites

De manière globale, 65 patients (78,3%) ont reçu initialement le LPV/r à dose standard, soit 400/100 mg deux fois par jour, 16 (19,3%) l'avaient d'emblée à demi-dose (soit 200/50 mg deux fois par jour), et 2 (2,4%) à une dose différente (l'un à 300/75 mg deux fois par jour et l'autre à 160/40 mg deux fois par jour). Pour ce dernier, on note la présence d'une intervention pharmaceutique faite par la pharmacie, signalant une posologie infra-thérapeutique.

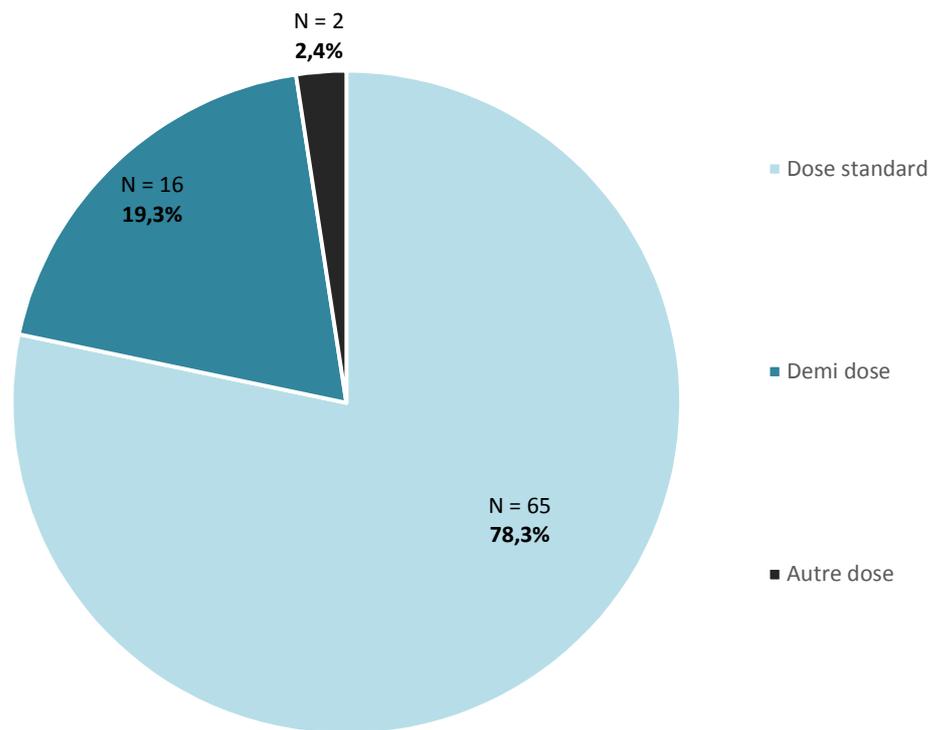


FIGURE 29 - REPARTITION DES POSOLOGIES DE LPV/R INITIEES CHEZ LES PATIENTS DE LA COHORTE.

Comme indiqué précédemment, les posologies initiales étaient différentes selon le contexte et les recommandations initiales ont été modifiées au cours du temps. Les prescripteurs pouvaient s'appuyer sur les fiches pratiques de l'association LPV/r.

TABLEAU 9 - POSOLOGIES PRESCRITES CHEZ LES PATIENTS DE LA COHORTE, SELON LE CONTEXTE ET LES RECOMMANDATIONS A SUIVRE.

| | | Avant la diffusion de la fiche n°1 | Après la diffusion de la fiche n°1 | Après la diffusion de la fiche n°2 | Après la diffusion de la fiche n°3 |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------------|
| | | Avant le 26/03/2020 | Entre le 26/03/2020 et le 27/03/2020 | Entre le 27/03/2020 et le 06/05/2020 | Après le 06/05/2020 |
| Hors contexte réanimatoire | Posologie recommandée | / | STANDARD* | STANDARD* | DEMI** |
| | Posologie prescrite (N prescription) | STANDARD N= 9 DEMI N = 1 | STANDARD N= 2 | STANDARD N= 36 DEMI N = 3 AUTRE N = 2 | DEMI N = 3 |
| Contexte réanimatoire AVEC ou SANS SNG | Posologie recommandée | / | DEMI** | STANDARD* | DEMI** |
| | Posologie prescrite (N prescription) | STANDARD N= 1 DEMI N =3 | STANDARD N= 2 DEMI N =1 | STANDARD N= 14 DEMI N =4 | / |
| Indisponibilité solution buvable | Posologie recommandée | / | STANDARD* | STANDARD* | STANDARD* |
| | Posologie prescrite (N prescription) | STANDARD N= 1 DEMI N =1 | / | / | / |
| N total | | N = 16 | N = 5 | N = 59 | N = 3 |
| % suivi des recommandations | | / | % suivi : 60,0% | % suivi : 84,7% | % suivi : 100% |
| | | | % non suivi : 40,0% | % non suivi : 15,3% | % non suivi : 0% |

*STANDARD = 400/100 mg 2 fois par jour

**DEMI = 200/50 mg 2 fois par jour

3.5.3.8 Mention de la référence interne de la fiche pratique dans les prescriptions de LPV/r

Sur les 67 prescriptions de LPV/r ayant débuté après la diffusion de la 1^{ère} fiche de LPV/r (26/03/2020), les consignes de 44 prescriptions (65,7%) indiquaient la référence interne de la fiche permettant ainsi aux utilisateurs d'accéder plus facilement aux recommandations, et dans les consignes de 23 prescriptions (34,3%) la référence de la fiche n'était pas indiquée. Elles ont été pour 15 d'entre elles, faites exclusivement sur ICCA[®], car ce sont des patients ayant reçu du LPV/r uniquement en réanimation tout au long de leur prise en charge, pour 6 d'entre elles, les patients n'avaient reçu le LPV/r que sous forme buvable et pour 2 d'entre elles, le traitement a été instauré le jour de la diffusion de la fiche sur le LPV/r.

3.5.4 Suivi clinico-biologique de la prescription de lopinavir associé au ritonavir

3.5.4.1 Dosages pharmacologiques

Pour rappel, le dosage plasmatique de lopinavir était recommandé chez tous les patients recevant un traitement par LPV/r. Les valeurs cibles étaient celles habituellement recommandées au cours du traitement de l'infection par le VIH : 1000-8000 ng/mL à H0 (résiduelle) et 9000-14000ng/mL à H4 (pic).

Sur les 83 patients traités par ces molécules pendant cette période, 39 dosages ont été réalisés chez 21 patients (25,3%) : 28 en résiduelle (au H0) et 11 au pic (à H4). Jusqu'au 10 avril 2020, 67 patients ont été traités par LPV/r pour lesquels 8 dosages de la concentration résiduelle ont été réalisés. Du 10 avril 2020 au 31 mai 2020, 13 des 16 patients traités par LPV/r ont bénéficié d'un dosage.

- 1^{ers} dosages

Concernant les 21 premières concentrations résiduelles mesurées, elles l'ont été en moyenne au 3^{ème} jour de la prescription (H0 moyen = 15 080,64 ng/mL, \pm 8238,3 ng/mL ; médiane = 13793,60 ng/mL), et plus précisément :

- 1 patient (4,7%) au J2

- 12 patients (57,1%) au J3
- 5 patients (23,8%) au J4
- 3 patients (14,2%) après le J5

On constate à travers la figure ci-dessous (figure 30), que 18 concentrations résiduelles étaient supérieures au seuil thérapeutique (représenté par la droite $y = 8000$ ng/mL) et 3 concentrations étaient comprises entre 1000 et 8000 ng/mL.

Sur les 12 patients ayant reçu une dose initiale à 400/100 mg 2 fois par jour (dose standard), 12 étaient surdosés (100%), avec une concentration moyenne à H0 de 16 368,02 ng/mL. Pour les 9 patients ayant eu une dose initiale de 200/50 mg*2/J ou autre (300/75 mg deux fois par jour et 160/40 mg deux fois par jour), la concentration moyenne à H0 était de 13 364,07 ng/mL.

On remarque que les 3 patients présentant des concentrations thérapeutiques ont tous reçu des posologies réduites de LPV/r et que parmi ceux présentant une concentration supra-thérapeutique, 66,6% ont reçu une dose standard.

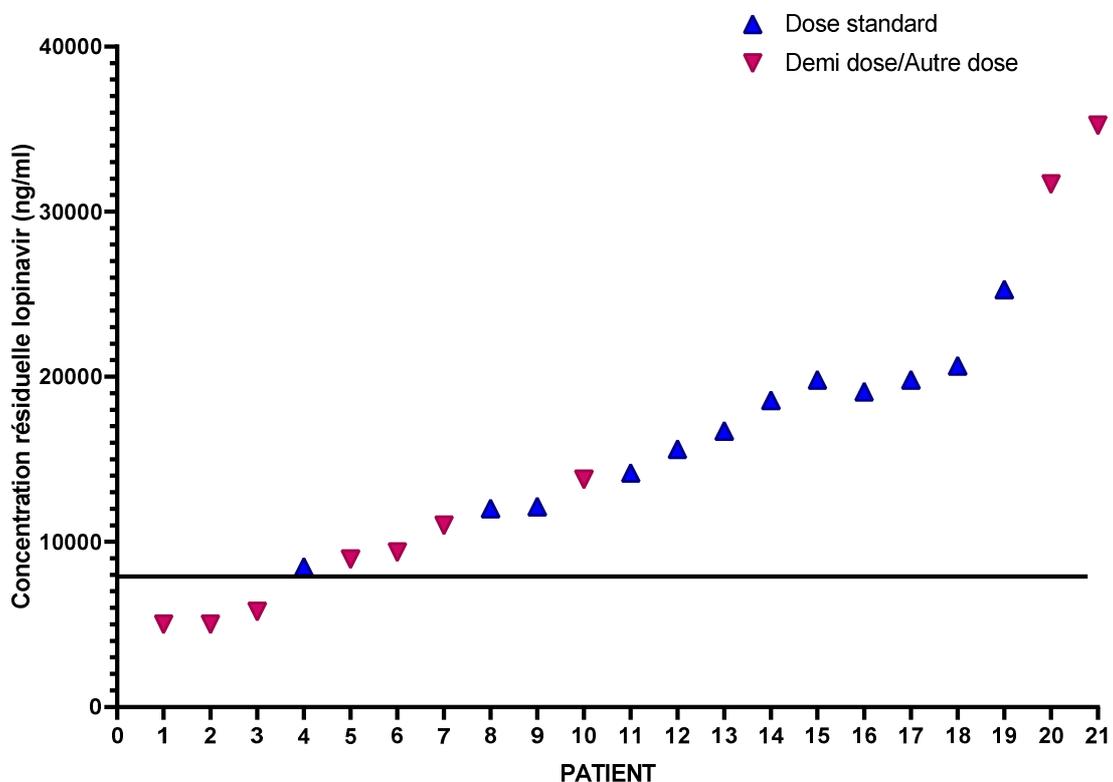


FIGURE 30 - CONCENTRATION RESIDUELLE DE LOPINAVIR DE CHAQUE PATIENT DOSES AVEC INDICATION DE LA POSOLOGIE INITIALE.

Parmi ces 21 patients, 8 patients ont bénéficié également d'un dosage au pic. On retrouve une concentration plasmatique moyenne à H4 de 17 900 ng/mL, (médiane = 18512,60 ng/mL, $\pm 8375,3$ ng/mL) le seuil thérapeutique supérieur étant de 11 000 ng/mL. Seules les concentrations au pic de 3 patients étaient dans les normes, et pour 2 d'entre eux, la concentration résiduelle mesurée au préalable, l'était également. Les 5 patients présentant un surdosage à H4 avaient également une concentration résiduelle supra-thérapeutique. En conclusion, on observe pour un seul patient une normalisation de sa concentration plasmatique de lopinavir. Pour ce dernier, le dosage du pic (H4 = 10 927 ng/mL) est compris dans les normes alors que sa résiduelle, effectuée le même jour, témoignait d'un surdosage (H0 = 13 793,60 ng/mL).

Si l'on compare la concentration de LPV/r résiduelle et la concentration de LPV/r au pic, on observe un ratio médian (concentration plasmatique au pic/résiduelle) de 1,27. Autrement dit une augmentation relative de 27% entre la résiduelle et le pic pour 50% des patients (1er quartile = 1,06, 3ème quartile = 1,55) avec un minimum de 0,79 (-21%) et un maximum de 1,80 (+80%).

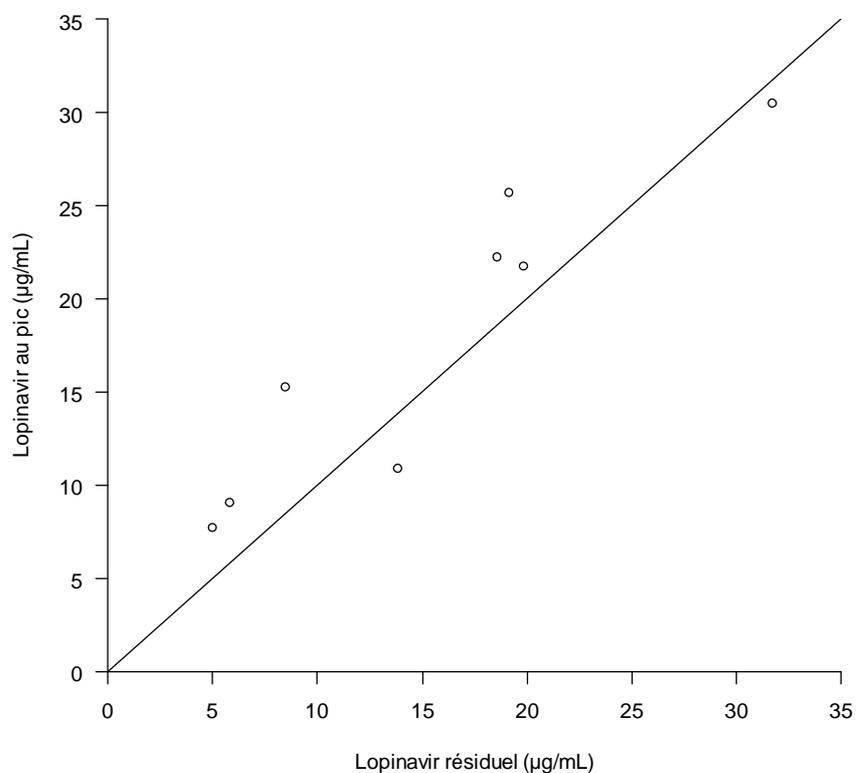


FIGURE 31 - CONCENTRATION RESIDUELLE DE LOPINAVIR EN FONCTION DE SA CONCENTRATION AU PIC.

- La CRP et le surdosage plasmatique de lopinavir

Nous avons relevé chez les 21 patients de la cohorte pour qui on a une concentration résiduelle, 19 CRP le jour du dosage (la CRP n'ayant pas été dosée chez 2 patients).

A l'aide de la méthode de Spearman, il a été retrouvé une corrélation ($p = 0,0499$, $r^2 = 0,46$) entre la concentration plasmatique résiduelle de lopinavir et la CRP.

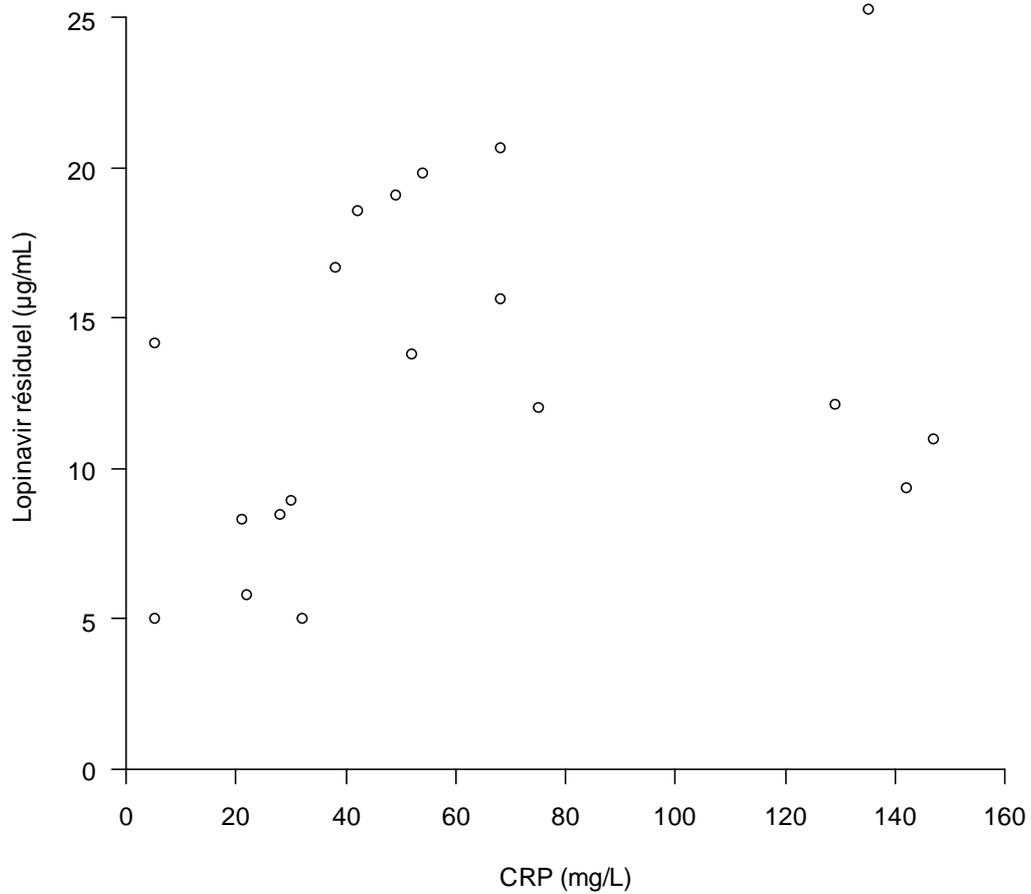


FIGURE 32 - CONCENTRATION DE LA CRP EN FONCTION DE LA CONCENTRATION RESIDUELLE DE LOPINAVIR.

- 2^{nds} dosages

Parmi les 21 patients pour lesquels une 1^{ère} mesure de la concentration résiduelle a été réalisée, la prescription de LPV/r a été arrêtée précocement pour 3 patients (J3 pour l'un, J7 pour les deux autres) justifiant l'absence d'un second dosage. Parmi les 18 patients restants, 6 patients (33,3%) ont bénéficié d'un second dosage de la concentration résiduelle en moyenne vers J7 après instauration du traitement. On retrouvait une concentration moyenne H0 de 6501 ng/mL soit 2,3 fois moins que la 1^{ère} résiduelle ($\pm 4203,84$ ng/mL, avec une médiane de 5434,52 ng/mL). On obtient le taux de normalisation compris dans un intervalle de confiance qui est le suivant : IC95% = [22%-95,7%].

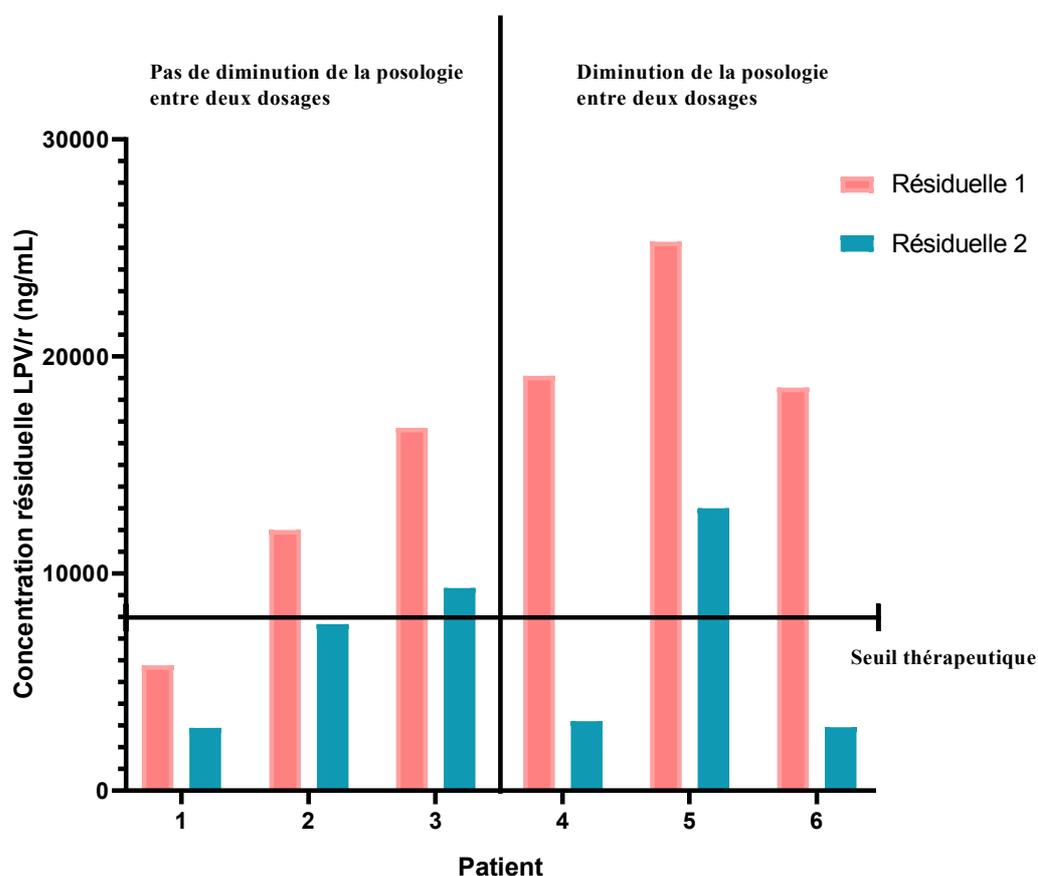


FIGURE 33 – ADAPTATION DE LA POSOLOGIE ENTRE DEUX CONCENTRATIONS RESIDUELLES DE LOPINAVIR.

On peut résumer les différents cas de figures rencontrés par cet organigramme (figure 34).

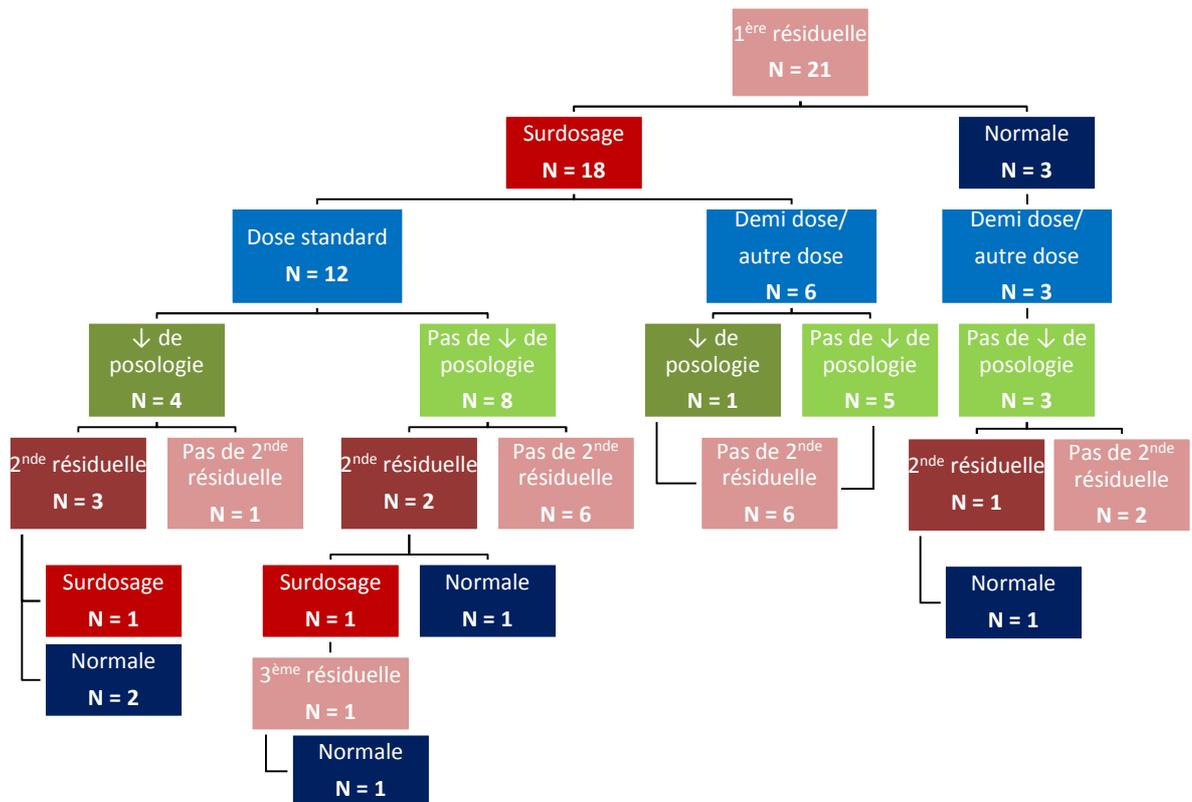


FIGURE 34 - LES DIFFERENTS CAS DE FIGURES RENCONTRES APRES LE DOSAGE DE LA CONCENTRATION RESIDUELLE CHEZ 21 PATIENTS.

3.5.4.2 Tolérance clinico-biologique

Parmi les 83 patients de la cohorte, 31 patients (37,3%) n'ont présenté aucun effet indésirable attendu (liste disponible sur la fiche pratique du LPV/r) au cours du traitement.

Parmi eux, 9 patients (29,0%) ont bénéficié d'au moins un dosage de la concentration plasmatique (résiduelle ou pic) de lopinavir et 7 patients sur 9 étaient surdosés dès la première mesure de la concentration résiduelle plasmatique.

On retrouve une intolérance potentiellement imputable au LPV/r chez 52 patients (62,6%) de la cohorte. Sur ces 52 patients, 40 n'ont pas eu de dosage plasmatique de la

concentration de lopinavir (76,9%), tandis que 12 patients (23,1%) en ont eu. Toutes les 1^{ères} concentrations résiduelles étaient supra-thérapeutique, excepté pour un patient. Sur les 52 cas (62,6%) ayant présenté des effets indésirables au cours de leur traitement, 7 (13,7%) ont fait l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

TABLEAU 10 - DESCRIPTION DES INTOLERANCES PRESENTEES PAR LES PATIENTS AU COURS DU TRAITEMENT PAR LPV/R.

| | Intolérances | N (X %) | Posologies | Arrêt précoce du traitement à cause de l'EI | Dosage LPV/r (n/N total) | Surdosage (n/N total) | Déclaration au CRPV |
|--|--|-------------|--|---|--------------------------|-----------------------|---------------------|
| Intolérance digestive (N = 34) | Diarrhée | 24 (28,9%) | STANDARD (N = 22) DEMI (N = 1) AUTRE (N = 1) | OUI (N = 7) NON (N = 17) | 7/24 | 7/7 | 2/24 |
| | Nausées/ Vomissements | 5 (6,0%) | STANDARD (N = 4) DEMI (N = 1) | OUI (N = 3) NON (N = 2) | 1/5 | 1/1 | 1/5 |
| | Constipation | 9 (10,8%) | STANDARD (N = 6) DEMI (N = 2) AUTRE (N = 1) | NON (N = 9) | 3/9 | 2/3 | 0/9 |
| | Douleurs abdominales | 4 (4,8%) | STANDARD (N = 4) | OUI (N = 1) NON (N = 3) | 1/4 | 1/1 | 1/4 |
| Perturbation du bilan hépatique (N = 22) | Cytolyse | 15 (18,0%) | STANDARD (N = 13) DEMI (N = 2) | OUI (N = 11) NON (N = 4) | 1/15 | 1/1 | 2/15 |
| | Cholestase | 1 (1,2%) | STANDARD (N = 1) | NON (N = 1) | 0/1 | / | 0/1 |
| | Atteinte mixte | 5 (6,0%) | STANDARD (N = 2) DEMI (N = 3) | OUI (N = 3) NON (N = 2) | 1/5 | 1/1 | 1/5 |
| | Hyperbilirubinémie | 1 (1,2%) | STANDARD (N = 1) | NON (N = 1) | 0/1 | / | 1/1 |
| Trouble cardiaque (N = 5) | Bradycardie | 5 (6,0%) | STANDARD (N = 5) | OUI (N = 5) | 0/5 | / | 0/5 |
| | Extrasystole/ Tachycardie ventriculaire | 1 (1,2%) | DEMI (N = 1) | NON (N = 1) | 1/1 | 1/1 | 0/1 |
| | Souffrance myocardique | 1 (1,2%) | STANDARD (N = 1) | NON (N = 1) | 0/1 | / | 0/1 |
| Autre (N = 1) | Céphalées | N= 1 (1,2%) | STANDARD (N = 1) | NON (N = 1) | 0/1 | / | 0/1 |

On peut mentionner que chez 7 patients (8,4%) de l'étude, une embolie pulmonaire est survenue au cours du traitement mais cela ne relevait pas d'une intolérance mais plutôt d'une complication liée au virus.

Parmi les 22 patients ayant présenté une perturbation du bilan hépatique, 6 patients (27,2%) avaient déjà un bilan hépatique perturbé avant la mise sous traitement, en revanche il était normal pour 7 patients (31,8%). Les données biologiques permettant une

interprétation de la fonction hépatique n'ont pas été prélevées chez 8 patients (36,3%) avant la mise sous LPV/r.

La clairance rénale (ou le débit de filtration glomérulaire, DFG) exprimée par la formule de Cockcroft et Gault des 52 patients ayant présenté une intolérance au traitement, était de 95 mL/min en moyenne ($\pm 46,9$ mL/min, médiane de 89,5 mL/min). On constate que 26 patients (50,0%) présentaient un DFG < 90 mL/min. Exprimée par la formule MDRD, chez les 18 patients présentant un IMC > 30 mg/kg², elle est de 91,53 mL/min ($\pm 36,4$ mL/min, médiane de 81,8 mL/min).

3.5.5 Adaptation de la prescription de lopinavir associé au ritonavir

3.5.5.1 Adaptation de la forme

Au sein de la cohorte, 9 patients (10,8%) avaient initialement le LPV/r sous forme de comprimés puis au cours du traitement, les prescripteurs ont modifié la prescription vers la solution buvable.

Pour 4 d'entre eux, ce changement de forme galénique correspondait à un passage en réanimation. Sur ces 4 prescriptions, 3 prescripteurs ont mentionné le rinçage de la SNG par du lait.

Le motif de changement des 3 autres patients semble être une erreur de prescription de la forme pharmaceutique (présence d'un commentaire infirmier signalant de l'administrer en solution buvable mais changement de la prescription *a posteriori*). Aucun d'entre eux n'était passé par la réanimation.

Pour 2 de ces 9 prescriptions, le lieu de stockage au réfrigérateur de la solution buvable était précisé.

3.5.5.2 Adaptation de la posologie

Pour 10 patients (12,0%), la posologie a été modifiée au cours du traitement.

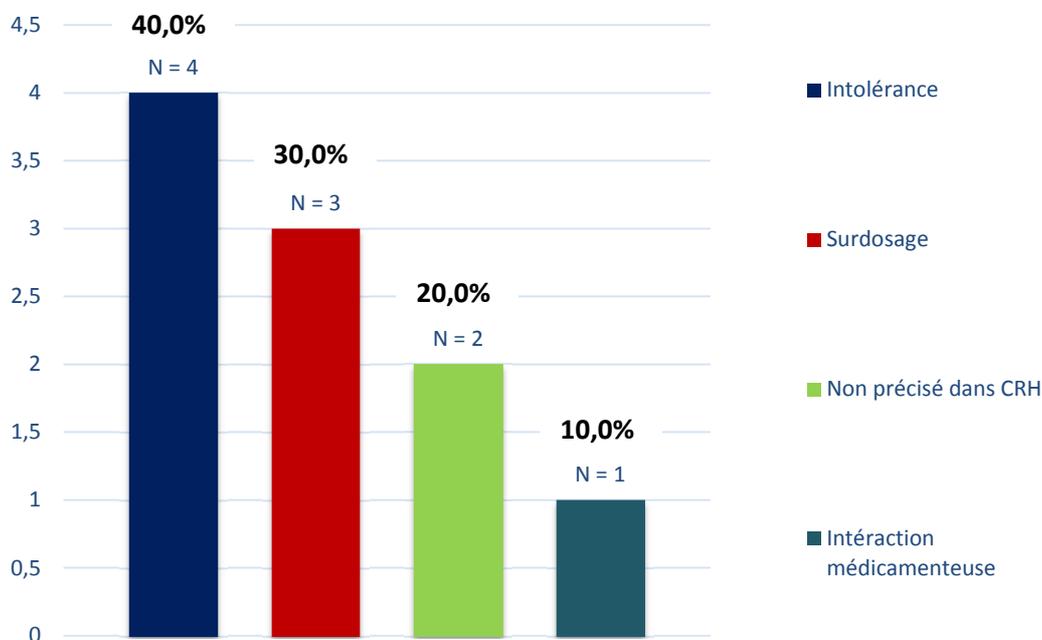


FIGURE 35 - MOTIFS DE CHANGEMENT DE POSOLOGIE DU LPV/R.

Pour 4 patients la posologie a été diminuée de moitié (passage d'une dose standard à une demi-dose) pour une intolérance (exclusivement digestive) à 3 jours en moyenne du début du traitement (extrêmes entre 1 et 6 jours).

- Deux patients ont bénéficié d'un dosage de la concentration plasmatique résiduelle montrant un surdosage : pour l'un, le jour du changement de posologie et pour l'autre, 4 jours avant. Ce changement de posologie a permis de poursuivre le traitement jusqu'à la date prévue, soit 10 jours au total de traitement.
- Les deux autres patients n'ont pas bénéficié de dosage plasmatique de la concentration en lopinavir et malgré le changement de posologie leur traitement antiviral a été arrêté précocement (1 jour après pour l'un, 3 jours pour l'autre) pour intolérance digestive.

Pour 3 patients, une modification de posologie a été effectuée après avoir pris connaissance des concentrations mesurées par le laboratoire de pharmacologie.

- Pour 2 de ces 3 patients, la posologie est passée d'une dose standard à une demi-dose et on observe que ce changement de posologie a permis la poursuite du traitement jusqu'à terme de la prescription. Ils ont bénéficié tous deux d'un second dosage de la concentration plasmatique, dont 1 était thérapeutique.
- Pour le 3^{ème} patient, la posologie était initialement à demi-dose et a été réduite à une dose de 200 mg*1/J pour que finalement le traitement soit arrêté 4 jours plus tard (au 9^{ème} jour de traitement) pour exclusion du diagnostic.

Pour 2 patients, le motif de changement de posologie n'est pas précisé dans les CRH.

- L'un d'eux avait une posologie à dose standard et celle-ci a été diminuée de moitié au J1 du traitement. Il n'a pas bénéficié d'un dosage de la concentration plasmatique de lopinavir. Le traitement a été arrêté au bout des 10 jours théoriques.
- Pour le 2^{ème}, le traitement a été instauré à une dose de 300 mg 2 fois par jour (37kg) et à J3 du traitement, il a été diminué à une demi-dose. Un dosage de la concentration plasmatique a été effectué pour ce dernier, le lendemain du changement de posologie. Le traitement a été arrêté précocement à la suite du décès du patient à J6.

Pour 1 patient, le traitement a été diminué d'une dose standard à une demi-dose, au J1 du traitement, sur avis d'un infectiologue, pour des interactions médicamenteuses potentielles avec les médicaments co-prescrits (pas de précision sur les médicaments en cause). Le dosage de la concentration plasmatique a été effectué 2 jours après le changement de posologie et montrait un surdosage ($H_0 = 13793,6$ ng/mL). Le traitement a été poursuivi jusqu'au terme de la prescription.

On observe que 7 patients ayant bénéficié d'une adaptation thérapeutique ont présenté une dose supra-thérapeutique ; ce motif ayant été tracé pour seulement 3 patients dans les CRH. Pour deux patients l'adaptation posologique s'est faite en amont du rendu des résultats.

3.5.5.3 Adaptation de la durée de traitement

La durée de traitement recommandée était de 10 à 14 jours. La moyenne de la durée de prescription LPV/r retrouvée au cours de ce travail est de 7 jours ($\pm 3,4$ jours) avec des extrêmes allant de 1 à 14 jours.

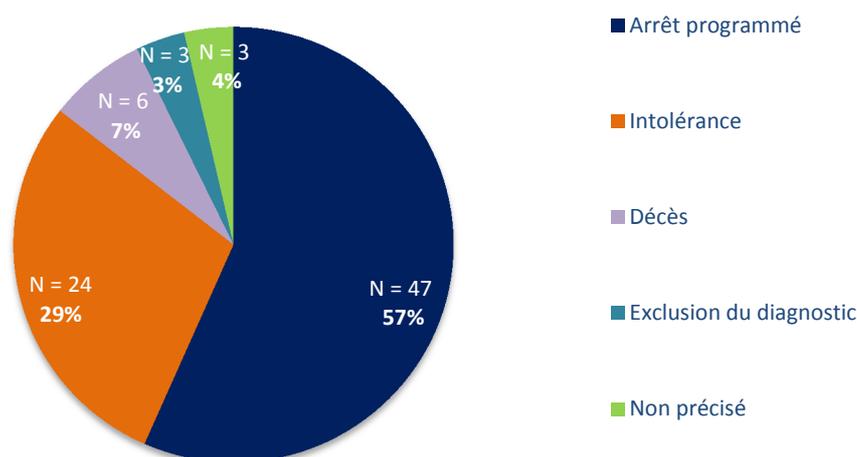


FIGURE 36 - REPARTITION DES MOTIFS D'ARRET DE LA PRESCRIPTION DE LPV/R.

Pour 47 patients (56,6%), le médicament était poursuivi jusqu'à terme de la prescription (arrêt programmé).

Pour les 36 patients (43,3%) chez qui le traitement a été arrêté précocement, les raisons étaient les suivantes : intolérance (digestive, perturbation du bilan hépatique, bradycardie), décès lié à la maladie, ou exclusion du diagnostic pendant la prise en charge.

On remarque que chez les 36 patients pour qui on a arrêté le traitement précocement, la posologie avait été en amont diminuée pour 4 d'entre eux (11,1%).

Aucun autre traitement antiviral n'a été prescrit à l'arrêt du LPV/r.

Le diagnostic de COVID-19 a été exclu chez 3 patients ayant reçu respectivement 3, 6 et 9 jours de traitement par LPV/r. Ces derniers sont ceux chez qui on a effectué 3 PCR, toutes retrouvées négatives. La probabilité de l'infection au TDM était faible pour l'un, compatible pour l'autre, et forte pour le dernier au moment de la prescription de LPV/r. Les critères d'instauration du traitement étaient présents chez ces 3 patients, notamment l'oxygéno-requérance et la désaturation en air ambiant.

3.6 DISCUSSION

Les connaissances sur la COVID-19 et sa prise en charge thérapeutique ont évolué au fur et à mesure de la crise sanitaire encore en cours, tout comme celles sur ce virus émergent, rendant complexe la mise en place de recommandations, et ce d'autant qu'en mars 2020, aucune des molécules testées n'avaient réellement fait la preuve clinique de son efficacité. Dans ces conditions inédites, les professionnels de santé se sont assurés de mettre en place rapidement les modalités de prise en charge des patients infectés, comme en témoignent les moyens de communication développés et les modes opératoires rédigés, le tout dans des délais très courts. Le traitement retenu en première intention au CHU de Rouen dans cette indication a été l'association LPV/r. A cette occasion, ce traitement a été l'origine de nombreux cas d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, et notamment, de surdosages plasmatiques inattendus chez les patients infectés par la COVID-19 compte-tenu de l'expérience acquise chez les patients infectés par le VIH.

L'objectif principal de ce travail était d'analyser la mise en œuvre des pratiques autour de la prescription de LPV/r au CHU de Rouen au cœur de la crise sanitaire et les objectifs secondaires étaient de tenter de déterminer les axes d'amélioration afin d'optimiser une prise en charge future avec une autre molécule ainsi que de décrire la population. Le caractère rétrospectif de cette étude et l'effectif restreint constituaient des limites à ce travail. Les contraintes pour mener à bien l'étude, étaient principalement la multitude de supports d'information, le faible effectif de dosage entraînant un manque de puissance sur notre analyse statistique, et des pratiques différentes propres à chaque service. Par ailleurs, au moment de la réalisation de cette étude, nous n'avons pas identifié de travail sur l'analyse des pratiques dans ce contexte COVID-19, comparables, à mettre en parallèle de nos résultats.

Les résultats des essais cliniques majeurs (SOLIDARITY, DISCOVERY et RECOVERY) ne sont pas encore publiés. Cependant, de nombreuses études n'incluent plus de patients à ce stade et leurs résultats ont été publiés. Ces études concernent des patients infectés par la COVID-19 bénéficiant d'un traitement par LPV/r à un stade avancé de la maladie. En comparant les données démographiques de notre cohorte à quelques-unes de ces

études, nous remarquons que le ratio homme/femme et l'âge médian que nous avons retrouvé sont similaires aux données retrouvées dans ces études (119,120).

En l'absence de groupe témoin au cours de cette étude observationnelle et rétrospective, il apparaît difficile d'établir un lien clair entre certaines comorbidités et la survenue de décès. Cependant, nous avons observé que les facteurs aggravant ou présumés défavorables, relevés dans les CRH, correspondent à ceux décrits dans d'autres études (82–85,121,122).

Les informations concernant les antécédents médicaux et comorbidités des patients de notre cohorte étaient souvent incomplètes : l'HTA et le diabète étaient notifiés mais l'équilibre des traitements de ces maladies n'était pas toujours indiqué, ce qui doit nécessairement pondérer certaines de nos observations. Il en est de même pour les cancers, dans la mesure où il était difficile de connaître le stade de la maladie et si celle-ci était évolutive, en rémission ou en cours de traitement. L'obésité étant un facteur de gravité décrit au cours de cette infection, il a été intéressant de constater au cours de nos travaux que cette information était omise des CRH pour 11 patients (soit 33,3%) chez qui l'IMC calculé à partir des tailles/poids renseignés dans les divers CRH était supérieur à 30 mg/kg².

Parmi les symptômes observés chez les patients au cours de notre étude, nous n'avons retrouvé que de faibles pourcentages de cas de myalgies, d'asthénie et de céphalées au début de la maladie alors que la fièvre, la dyspnée et la toux étaient des signes prédominants. Tandis que les données publiées par l'institut Pasteur suggèrent que les premières manifestations chez un sujet symptomatique de la COVID-19 sont les céphalées, les myalgies et l'asthénie. La fièvre et les signes respiratoires arrivent secondairement, souvent deux ou trois jours après les premiers symptômes (70). Ces observations pourraient s'expliquer par le délai entre les premiers symptômes et l'hospitalisation lors de laquelle, les derniers symptômes apparus seraient davantage renseignés. On peut également penser que les symptômes peu spécifiques et relativement secondaires n'ont pas été systématiquement répertoriés dans les CRH ou n'ont pas été déclarés de manière exhaustive par les patients. En effet, l'hospitalisation se faisait en moyenne 7 jours après le début des premiers symptômes, ce qui tend à confirmer ces arguments. Enfin, il se peut également compte-tenu de l'hétérogénéité des symptômes dans la population générale, que ces chiffres aient été différents avec un recrutement supérieur. Toutefois, dans une méta-analyse, il a été démontré

que les symptômes cliniques les plus fréquents étaient très similaires à ceux décrits dans notre cohorte, principalement la fièvre, la toux et la dyspnée (80,5%, 58,3% et 23,8% respectivement) (121).

Dans une étude publiée récemment et comparant deux bras de traitements, le délai médian d'amélioration clinique était de 15 jours dans le groupe LPV/r contre 16 jours dans le groupe de soins standard (aucune différence significative n'a été retrouvée) (119). Il a été retrouvé, au cours de notre travail, un délai d'hospitalisation médian tout à fait comparable de 17 jours.

De façon intéressante, une étude a retrouvé une différence de taux de mortalité entre les hommes (2,8%) et les femmes (1,7%), qui pourrait s'expliquer par la présence des allèles de l'ACE2 situé sur le chromosome X, conférant une résistance à la COVID-19, et expliquant une baisse de la mortalité chez les femmes. Alternativement, l'œstrogène et la testostérone auraient des propriétés immunorégulatrices différentes et pourraient influencer la protection immunitaire ou la gravité de la maladie (55). D'autres auteurs ont cependant émis l'hypothèse vraisemblable d'une différence liée à la fréquence plus importante de comportements à risques tels que tabagisme et consommation d'alcool chez les hommes, propices au développement de comorbidités et responsables d'un taux de mortalité lié à la COVID-19 accru dans cette population (123). Dans la cohorte étudiée au cours de nos travaux, parmi les 12 patients décédés traités par LPV/r, 8 étaient des hommes et, 4 étaient des femmes. Compte-tenu de l'effectif très limité, nous n'avons pas été en mesure de conclure à une différence statistiquement pertinente mais cela est en faveur d'une tendance en accord avec les études précédemment décrites. D'autre part, en raison de l'absence de bras « témoin », nous n'avons pas été en mesure d'analyser les aspects pharmacodynamiques et notamment le bénéfice du traitement par LPV/r dans notre étude.

Les manifestations de la maladie étant peu spécifiques, la PCR et le TDM étaient des moyens de diagnostic essentiels. En effet, tous les patients de la cohorte, hormis deux, présentaient soit une PCR positive soit un TDM évocateur d'infection à SARS-CoV-2. Dans la population étudiée, 3 patients (3,6%) chez lesquels *a posteriori* le diagnostic a été exclu ont reçu du LPV/r. L'instauration du traitement dans ces cas particuliers s'est faite dans un contexte de contact avec un patient COVID+, devant une majoration de

l'oxygénodépendance ou d'après la gravité des signes respiratoires. Au moment de l'instauration du traitement, la PCR était retrouvée négative et la probabilité de leur TDM était faible, compatible ou fort. On peut en conclure que la PCR étant un test très spécifique, était fiable, et que le scanner TDM étant un test plus sensible, mais peu spécifique, montrait une atteinte pulmonaire mais non liée au virus SARS-CoV-2.

Il était recommandé dans le protocole thérapeutique mis en place au CHU de Rouen d'effectuer systématiquement une sérologie VIH avant l'instauration du traitement antiviral. On remarque qu'elle n'a pas été faite pour 59,0% d'entre eux. On peut supposer qu'il pouvait s'agir d'un oubli de la part de certains prescripteurs mais on peut imaginer également que ce test n'était pas systématiquement considéré comme indispensable ou pertinent au vu du contexte clinique.

Les critères d'instauration du traitement étaient eux, majoritairement respectés. Le guide thérapeutique a donc été bénéfique puisqu'il n'a pas été détecté de prescription de LPV/r en l'absence des critères requis, qu'il mentionnait. Pour une seule patiente, les critères n'étaient pas mentionnés *strico sensu* dans les CRH, qui précisait cependant la présence d'une pneumopathie hypoxémiante, laissant supposer que le critère d'oxygène-requérance était bien présent.

Les 3 critères les plus fréquemment retrouvés étaient l'oxygène-requérance, une fréquence respiratoire élevée et une faible saturation de l'oxygène en air ambiant. Dans deux études (119,120), la sévérité de l'infection était définie, entre autres, par une saturation en oxygène (SaO₂) inférieure à 94% en air ambiant. Ce critère faisait partie de la liste des critères conditionnant la mise sous traitement (liste établie selon les recommandations du HCSP). On constate que ce dernier était cependant peu renseigné dans les CRH au cours de ce travail, car la plupart du temps les patients étaient dyspnéiques, à leur arrivée aux urgences, et étaient directement mis sous oxygène pour des raisons évidentes. On peut cependant supposer que pour ces patients, la désaturation en air ambiant était inférieure à 95%. L'hypotension et l'altération de la vigilance étaient les critères les moins observés. L'hypotension est certainement un critère de gravité apparaissant plus tardivement que les autres puisqu'elle résulte des complications physiopathologiques qu'engendre le virus après

avoir déséquilibré le système rénine-angiotensine-aldostérone, régulé dans un premier temps par l'organisme. Concernant les troubles de la vigilance, ce critère reste particulièrement subjectif puisque selon les pratiques de chaque service, il a été déterminé de différentes manières. On relève ainsi une utilisation majoritaire du score de Glasgow en réanimation, non retrouvé dans les CRH des autres services ayant instauré le LPV/r.

Nous avons pu observer que l'instauration du traitement dans le délai de 12 jours maximum après le début des premiers symptômes a globalement été respectée. Pour les 9 patients chez qui le traitement a été débuté au-delà de ce délai, on observe que le scanner révèle une atteinte bilatérale et extensive associée à des signes pulmonaires. La rapidité de l'aggravation des signes cliniques, témoignant d'une infection non contrôlée, a sans doute dû intervenir dans la décision d'instaurer le traitement. L'avis infectiologue est systématiquement retrouvé dans ces cas, confortant cette hypothèse. De plus, l'apparition des symptômes de ces patients a été lente et le diagnostic n'a été confirmé que tardivement par PCR, ce qui explique l'instauration du traitement après un délai de 12 jours. On remarque par ailleurs que la prise d'un avis infectiologue n'était pas toujours précisée dans les CRH (44,7%), ce qui, toutefois ne signifie pas qu'il n'était pas demandé. Le recours à l'avis d'un infectiologue, expérimenté à manier cette molécule relativement ancienne pour gérer l'instauration et le suivi du traitement par LPV/r apparaît pourtant indispensable. Nous avons d'ailleurs mis en évidence que dans les cas particuliers (risque d'interaction médicamenteuse, traitement anti-VIH co-prescrit, intolérance majeure du traitement) l'avis d'un infectiologue était notifié de manière plus systématique dans les CRH.

Le LPV/r peut être à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Cette caractéristique a été très limitante dans l'instauration du traitement antiviral, principalement en réanimation, les produits anesthésiants étant pour la plupart des substrats du CYP450. C'est aussi le cas pour les patients nécessitant la prescription d'anticoagulants oraux, également substrats de ce cytochrome. L'embolie pulmonaire est une des complications décrites chez les patients atteints de la COVID-19 retrouvée chez les patients de notre étude, ayant justifiée de l'introduction d'héparines. Pour un même patient, la multiplicité des séjours dans des services différents, l'utilisation de deux logiciels de prescription, ainsi que les changements fréquents de médication, ne nous ont pas permis de faire une liste exhaustive des co-traitements prescrits et d'en faire une analyse d'interaction *a posteriori*.

La prescription du LPV/r à la posologie recommandée dans les fiches pratiques internes était majoritairement respectée. En effet, le nombre de prescriptions de LPV/r à dose standard alors qu'une demi-dose était recommandée, ou inversement, a été négligeable. Dans les cas où une dose standard était recommandée mais qu'une demi-dose était prescrite, l'adaptation était justifiée par le poids peu élevé ou un risque d'interaction médicamenteuse. Dans les quelques cas où la recommandation n'était pas suivie, on peut supposer que les prescripteurs se fiaient encore à la fiche précédemment diffusée. En effet, l'appropriation des recommandations, de surcroît dans une situation d'urgence sanitaire est toujours un point critique d'autant qu'elles sont amenées, comme dans le cas présent, à évoluer rapidement. On peut également mentionner le fait que les infectiologues ont mis en pratique leurs recommandations en amont de la diffusion des fiches, ce qui peut expliquer qu'avant la diffusion de la 1^{ère} fiche sur le LPV/r, les posologies prescrites concordent avec les recommandations diffusées *a posteriori* mais également certaines différences entre les recommandations publiées et les posologies prescrites qui suivent finalement, les recommandations de la fiche suivante.

Concernant les données relatives au traitement, comme le lieu de stockage de la solution buvable ou les modalités d'administration de la SNG, elles étaient renseignées dans les prescriptions de manière aléatoire. Pour éviter cela, la référence de la fiche sur le LPV/r, utile en pratique aux utilisateurs avait été paramétrée dès la diffusion de la 1^{ère} fiche, le 26 mars 2020 sur le prescriptible LPV/r mais uniquement pour la forme comprimé à la dose de 200/50 mg dans le logiciel HEO[®] et n'était donc pas mentionnée, ni pour la dose à 100/25 mg, ni pour la forme en solution buvable, ni pour aucun des prescriptibles sur ICCA[®]. Cela explique que la référence n'était donc pas systématiquement renseignée, dans près d'un tiers des prescriptions.

Si la majorité des patients de l'étude (62,5%) ont mal toléré le traitement par LPV/r, il n'a été retrouvé que des effets indésirables habituellement attendus avec ce traitement, à savoir principalement une intolérance digestive, des troubles hépatiques et des troubles cardiaques. Ces observations étaient comparables aux cas recensés au niveau national par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, qui retrouvait 197 cas d'intolérance en lien avec le LPV/r, dont 60% considérés comme graves avec 3 décès pour lesquels une autre cause n'était pas formellement écartée. Les principaux effets indésirables rapportés sont d'ordre hépatique pour près de la moitié des cas. Dans 20% des cas, il s'agit d'une atteinte

digestive, d'une atteinte rénale dans 11%, d'une atteinte cardiaque dans 13%, et endocrinienne pour 6% à type de triglycéridémie. Ces effets indésirables sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mais leur fréquence élevée et leur sévérité étaient inattendues, notamment pour les effets indésirables cardiaques et rénaux (124). L'imputabilité du médicament reste difficile à établir dans ce contexte car le virus peut lui-même entraîner une atteinte des organes. Le bilan hépatique pouvait ainsi déjà être perturbé comme on a pu l'observer chez les patients au cours de notre étude. Les co-médications pouvaient également engendrer ce même type d'effets indésirables comme les antibiotiques ou la corticothérapie, fréquemment prescrits dans le cadre de la COVID-19. Afin de mieux déterminer l'imputabilité du traitement en cause dans l'apparition des effets indésirables, une enquête peut être effectuée par la pharmacovigilance. Or un faible taux de patients (13,7%) ayant présenté des signes d'intolérance a fait l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance. Cela peut s'expliquer par le caractère attendu des effets indésirables observés mais aussi du fait du contexte de crise, la déclaration ayant été mise au second plan. En cas d'intolérance clinique et/ou biologique, la fiche pratique du LPV/r recommandait de diminuer de moitié la posologie, uniquement dans les contextes réanimatoires. En pratique, on note cependant des diminutions de traitement hors contexte réanimatoire et, à l'inverse, des maintiens de traitements malgré la présence relevée d'une intolérance. La pratique a donc été clinique avec des décisions de diminution de posologies ou d'arrêt de traitement lorsque les intolérances étaient majeures ou non contrôlées par des traitements symptomatiques, et ce pas uniquement dans un contexte réanimatoire.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du lopinavir était une des façons d'anticiper l'apparition de ces effets indésirables et d'adapter au mieux les posologies. Les fiches pratiques de LPV/r diffusées dès le 26 mars le recommandaient, ce d'autant que des équipes avaient alertés sur des surdosages inattendus dans les populations COVID-19 (125). Le laboratoire de pharmacologie était chargé de réaliser ces dosages plasmatiques de lopinavir. Ceux-ci ne se faisant habituellement pas localement, face à l'augmentation rapide du nombre de cas, il lui a fallu mettre en œuvre la mise au point et valider une méthode de dosage très rapidement. Ce qui, entre la mise au point et la validation analytique de la méthode, nécessite plusieurs mois a été réalisé en une quinzaine de jours et, dans l'attente de l'acheminement des réactifs, il restait possible d'externaliser les dosages.

Dans notre cohorte, bien que pour la grande majorité des patients le dosage ait été effectué dans les délais indiqués (dès le J3 de la prescription), on remarque que peu ont été réalisés (21 dosages, soit 25,3%) et que les premiers prélèvements l'ont été tardivement, la première semaine d'avril, soit 7 jours après la diffusion des recommandations.

On remarque que les premiers résultats de dosage ont été rendus le 10 avril alors que 67 patients étaient déjà traités par LPV/r. Seuls 8 de ces 67 patients (11,9%) ont bénéficié d'un dosage (100% de surdosage) tandis que 82,1% des patients traités après le 10 avril en ont bénéficié (13 patients sur 16). Il semble donc que la mise en place des recommandations ait été tardive, probablement dû à une appropriation retardée des fiches pratiques diffusées et à une prise de conscience générée par le rendu des résultats. Retard que l'on peut regretter si l'on considère que ces résultats pharmacologiques ont ensuite eu un impact direct sur la prise en charge, conduisant à des modifications de posologies chez la plupart des patients traités après le 10 avril. Suite à ces adaptations thérapeutiques, on observe bien chez les patients ayant bénéficié d'un second dosage plasmatique de la concentration de lopinavir, que celle-ci était dans les normes, confirmant l'intérêt de ces dosages, sous exploités dans notre étude, probablement compte tenu du contexte d'urgence.

Plusieurs études tentent d'explorer les mécanismes qui conduisent à la surexposition du LPV/r chez les patients COVID-19, notamment par rapport aux patients VIH chez qui, à la même posologie, on ne retrouve pas ce surdosage. Schoergenhofer C *et al.* ont décrit des concentrations résiduelles de lopinavir élevées dans une étude faite en Autriche sur 8 patients traités par LPV/r à une dose de 400/100 mg deux fois par jour pendant 3 à 10 jours. Les concentrations de lopinavir mesurées variaient de 6,2 à 24,3 µg/mL (médiane : 13,6 µg/mL). Ils observaient que ce surdosage était corrélé à la concentration plasmatique de la CRP (coefficient de corrélation de Spearman, $\rho = 0.81$). Les auteurs émettent l'hypothèse suivante : l'inflammation, médiée par les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, l'IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF), induirait une régulation à la baisse du cytochrome P450 et donc une réduction du métabolisme des médicaments (126). Une autre étude rétrospective a été menée à l'université d'Amiens, et décrit une corrélation entre le surdosage plasmatique du lopinavir, l'apparition ou l'accentuation de la maladie et/ou d'une lésion d'un organe, et l'inflammation intense présente chez les patients COVID-19 que l'on ne retrouve pas chez les patients infectés par le VIH. Dans leur cohorte, 60% des patients présentaient une CRP plasmatique supérieure à 100 mg/L, ce qui suggérait la présence d'une inflammation intense

à l'instauration du traitement. De plus, la CRP plasmatique était significativement augmentée pendant le traitement chez les patients ayant présenté une intolérance (125).

Comme décrit précédemment, le lopinavir se lie avec une grande affinité à l' α -1GPA. Cette dernière est l'une des principales protéines de la phase aiguë de l'inflammation et sa concentration plasmatique peut augmenter jusqu'à de deux à cinq fois au-dessus de la normale. On peut supposer qu'en fonction de l'intensité de l'inflammation associée à la COVID-19, l'augmentation du niveau de l' α -1GPA dans le plasma pourrait réduire la clairance du lopinavir et entraîner une concentration plus élevée à l'état d'équilibre. Il reste à déterminer le niveau de cette protéine plasmatique dans la COVID-19, la fraction liée et non liée du lopinavir, et donc sa toxicité et/ou son activité antivirale. Le LPV/r est métabolisé par le CYP3A4, et il est bien connu que l'inflammation est associée à une régulation rétrograde des cytochromes P450. Ces auteurs émettaient l'hypothèse que la variabilité du métabolisme dépendant du CYP3A4 dans ce contexte d'inflammation intense pourrait expliquer les spécificités de la pharmacocinétique du LPV/r dans les cas graves de patients infectés par le SARS-CoV-2. Nous avons relevé dans notre étude la CRP des patients présentant un surdosage plasmatique et nous retrouvons une corrélation, démontrant que plus la CRP était élevée, plus le surdosage était important. Cela vient conforter l'hypothèse émise dans les études précédemment citées, mais un plus grand échantillon de dosages, ainsi qu'un suivi pharmacologique plus important, en lien avec les intolérances, seraient nécessaires pour conclure au mieux.

3.7 PERSPECTIVES

Au cours des derniers mois, le LPV/r n'ayant pas démontré d'efficacité dans les différents essais cliniques, il a été retiré des bras de traitement et ne sera plus utilisé dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de la COVID-19, néanmoins, certains enseignements de cette étude pourraient être exploités pour l'utilisation d'une autre molécule dans un contexte semblable.

Les recommandations ont été modifiées à plusieurs reprises, notamment concernant les posologies. Les manifestations de cette maladie étant très hétérogènes, il était difficile, sans le recul nécessaire, de déterminer quelle dose était la plus adaptée. *A posteriori*, et sauf s'il se dégage un rationnel pour de très fortes concentrations à visée antivirale, initier le traitement à dose moindre avec adaptation aux dosages pharmacologiques pourrait être à considérer.

Par ailleurs, afin d'homogénéiser les pratiques, des outils informatiques sont disponibles sur le CHU. Chaque prescriptible des logiciels utilisés par les prescripteurs (HEO[®] et ICCA[®]) peuvent être paramétré par la pharmacie et les informaticiens (Direction du Système Informatique) du CHU, de sorte que les prescripteurs, tout en ayant la possibilité de modifier leur prescription, aient des données déjà pré remplies, telles que :

- Les formes pharmaceutiques disponibles, comme c'était le cas lors de notre étude sur les deux logiciels de prescription.
- Les différentes posologies pouvant être prescrites (dose standard/demi dose). On pourrait également imaginer, leur proposer les différentes posologies recommandées, à jour et en temps réel, ce qui reste difficile cependant à réaliser en pratique lorsque les recommandations de posologies sont modifiées rapidement, auquel cas, la mise à disposition de la référence interne de la fiche reste plus adaptée.
- Les différentes durées de traitement recommandées.
- Des informations dans les consignes telles que :
 - Les modalités de rinçage de la SNG
 - Les différentes modalités d'administrations
 - Les références internes aux différents documents utiles à la prescription.

Ce paramétrage qui permettrait une homogénéisation des prescriptions, peut être mis à disposition des prescripteurs sous 3 formes possibles : soit ils ont accès à ces informations pré-remplies lorsqu'ils prescrivent le LPV/r de manière « classique », soit ils peuvent avoir accès à ce que l'on appelle un « Iform » ou une « Outline ». Ces outils déjà répandus sur le CHU, ont pour avantage un gain de temps pour les prescripteurs et réduisent le risque d'erreurs lié à la prescription. Ces outils permettent également d'intégrer des bilans biologiques en lien avec la prescription pour les rendre systématiques. Dans le cas du LPV/r, il aurait été judicieux que la sérologie VIH, le dosage plasmatique de la molécule, ou un bilan inflammatoire complet soient paramétrés en amont. Ces paramétrages pourront être utiles à l'avenir pour une autre molécule et il serait judicieux de le faire pour toutes ses formes pharmaceutiques disponibles, ainsi que sur les deux logiciels de prescription. On note qu'une Outline « Pneumonie à COVID-19 » (annexe 10) a été créée pour les traitements symptomatiques, les traitements annexes (comme les anticoagulants) et le suivi clinique.

Par ailleurs, réduire l'impact des effets indésirables d'une molécule reste primordial, *a fortiori* en l'absence d'efficacité démontrée et dans le cadre d'une utilisation hors AMM, à l'échelle individuelle et populationnelle. Ces effets indésirables ont en effet des conséquences sur la qualité de vie du patient mais peuvent également impacter négativement l'ensemble de l'activité des équipes médicales. Le CRPV a un rôle dans la gestion des effets indésirables et peut permettre d'améliorer la prise en charge. L'enquête effectuée permet d'identifier au mieux une cause à l'effet indésirable et peut aider à la prise de décision sur l'adaptation des thérapeutiques. Par ailleurs, les informations colligées et remontées à l'échelon national permettent aux autorités décisionnaires une meilleure visibilité sur le volet « risque », d'autant plus crucial dans l'évaluation des thérapeutiques en temps réel dans ces situations aiguës. Une plus forte participation du CRPV pourrait être permise par l'organisation de collectes de données à partir des dossiers-cibles identifiés au préalable, sinon dans les services, plus complexe à mettre en œuvre du fait du contexte.

Il serait nécessaire d'insister sur l'apport du suivi thérapeutique pharmacologique dans l'anticipation des effets indésirables, la gestion des intolérances liées aux surdosages et l'adaptation des thérapeutiques à la cible pharmacologique. Les surdosages observés avec

cette molécule dans notre étude ont montré qu'à une même posologie, la pharmacocinétique d'un médicament peut avoir une variabilité selon la maladie traitée en plus de la variabilité inter-individuelle déjà clairement établie. Entretenir et renforcer les échanges avec l'équipe de pharmacologie, permettraient de mieux prédéfinir ces différentes adaptations de traitement et ainsi d'optimiser la prise en charge.

La fluidité du circuit de délivrance du médicament a été nécessaire dans ce contexte d'urgence, mais on note qu'une délivrance nominative pourrait faciliter l'extraction des données et l'identification d'une population. Facilitant, ainsi, une potentielle mise en place d'une étude, et le suivi des dossiers-cibles tant pour le suivi thérapeutique pharmacologique que pour la pharmacovigilance.

Enfin, face aux interactions médicamenteuses potentielles, nombreuses avec ce type de traitement, de risque d'intolérance non négligeable et dans ce contexte hors AMM, renforcer le rôle du pharmacien clinicien paraît important. Si les recommandations ont été majoritairement bien suivies par les services, grâce notamment au système de communication mis en place, une optimisation du suivi reste possible en encadrant davantage la prescription, par exemple avec la présence d'un pharmacien clinicien dans les services. Il pourrait alors participer à l'analyse d'interactions médicamenteuses avec les traitements de fond des patients ou les traitements co-prescrits pendant l'hospitalisation. Il pourrait en outre s'assurer du bon suivi des recommandations, proposer des adaptations posologiques en fonction du dosage pharmacologique ou des intolérances survenues, et enfin faire le relai avec le CRPV. Cela constituerait un gain de temps pour les équipes médicales et permettrait à chacun d'assurer une prise en charge complète et optimale.

CONCLUSION

Depuis son apparition à Wuhan en Chine en décembre 2019, le coronavirus SARS-CoV-2 ne cesse de se propager dans le monde. En septembre 2020, ce virus, responsable d'une pandémie mondiale a déjà contaminé plus de 30 millions de personnes dans le monde dont près de 2 millions en Europe. Il a causé plus de 900 000 décès depuis décembre 2019 dont près de 20% en Europe.

Au cœur de cette crise sanitaire majeure, les établissements et professionnels de santé ont dû faire des choix délicats pour offrir aux patients un traitement optimal dans ce contexte d'incertitudes quant à l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques en cours d'évaluation.

Nous avons souhaité, à l'échelle de notre établissement, et au travers d'une molécule connue de longue date dans une autre indication, revenir plus particulièrement sur la manière dont notre établissement avait encadré localement la prise en charge médicamenteuse, sur l'appropriation des recommandations par les professionnels de santé, les écueils rencontrés dans leurs mises en œuvre et tenter de tirer des enseignements pour l'avenir. Notre étude a montré que le groupe de travail mis en place au sein de la cellule de crise avait su, de façon réactive et à l'aide de référentiels nationaux, dans un contexte délicat et malgré de nombreuses dissonances au niveau national et international, proposer aux professionnels de l'établissement une stratégie thérapeutique et la communiquer au travers d'un guide thérapeutique. Outre qu'il proposait un contexte d'initiation de traitement, il rappelait les modalités d'administration et de suivi adaptées aux différentes options rendues, d'autant plus nécessaires qu'avec un bénéfice non avéré dans l'indication présente, les médicaments choisis présentaient un risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables potentiellement graves. Grâce à la forte mobilisation du groupe de travail et aux fiches d'informations mises à la disposition des prescripteurs, peu de déviations ont été constatées quant à l'instauration de traitement dans les limites des contraintes imposées par la disponibilité des substances. Néanmoins, le suivi thérapeutique (les modalités d'administration, les adaptations de posologies, l'analyse d'interactions médicamenteuses), et le suivi clinico-biologique (les dosages pharmacologiques, la déclaration des effets

indésirables au CRPV) peuvent être améliorés à l'aide d'outils informatiques permettant une appropriation des recommandations plus aisée et par une plus forte interaction entre les différents corps de santé à savoir les médecins, les pharmacologues et les pharmaciens cliniciens. Cela permettrait d'optimiser l'utilisation d'un autre traitement candidat à l'avenir, voire de rationaliser le choix entre différents traitements au sein de l'établissement.

A l'aube d'un nouvel afflux de patients vers les établissements de santé et alors qu'aucun traitement n'a à ce jour fait la preuve de son efficacité et que la recherche se poursuit en quête d'un vaccin, l'expérience acquise dans la prise en charge des patients graves a déjà permis d'optimiser les thérapeutiques de support. S'il est peu probable que le LPV/r soit de nouveau utilisé, ces données pourront être utiles pour une prochaine molécule. En effet, en juillet 2020, déjà plus de 2900 essais cliniques, dont près de 400 en France, sont en cours dans le monde entier (98).

Gageons que le retour d'expérience national et international ainsi que l'expérience de la gestion de crise permettront d'optimiser l'utilisation des thérapeutiques proposées, tant à l'échelle individuelle (avec une recherche de la balance bénéfique/risque la plus favorable au patient), qu'à celle de l'établissement, voire de la collectivité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chastel C. Histoire des virus: de la variole au SIDA. Paris: Société nouvelle des éditions Boubée; 1992. 413 p.
2. Terzian H. Les virus: de la structure aux pathologies. Paris: Diderot Multimedia; 1998. 169 p.
3. Collier LH, Oxford J, Pipkin J. Virologie humaine. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2004. XII-284 p.
4. Lecoq H. Découverte du premier virus, le virus de la mosaïque du tabac : 1892 ou 1898 ? Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Séries III - Sciences de la Vie. oct 2001;324(10):929-33.
5. SciStyle – Scientific illustration and animation [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.scistyle.com/>
6. Callaway E. Do you speak virus? Phages caught sending chemical messages. Nature News [Internet]. [cité 30 juin 2020]; Disponible sur: <http://www.nature.com/news/do-you-speak-virus-phages-caught-sending-chemical-messages-1.21313>
7. Morfin, Florence. Virologie [Internet]. 2008 2009 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <http://microbiology.free.fr/Presentations/virologie.pdf>
8. CDC H1N1 Flu | Images of the H1N1 Influenza Virus [Internet]. 2010 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/h1n1flu/images.htm>
9. Lwoff A, Tournier P. CHAPTER 1 - Remarks on the Classification of Viruses. In: Maramorosch K, Kurstak E, éditeurs. Comparative Virology [Internet]. New York: Academic Press; 1971 [cité 7 juin 2020]. p. 1-42. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124702608500063>
10. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. 2020 [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
11. Agut H, Burrel, S., Boutolleau, D. Classification et mode de transmission des virus humains. EMC - Mal infect. 2016;33(2):1-10.
12. Saïb A, éditeur. Panorama de la virologie. Paris: Belin; 2013. 223 p.
13. Coronavirus et Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2020 [cité 21 juill 2020]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
14. Le SRAS-CoV, un coronavirus à l'origine d'une épidémie mondiale d'une ampleur considérable [Internet]. Santé publique France. 2019 [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/le-sras-cov-un-coronavirus-a-l-origine-d-une-epidemie-mondiale-d-une-ampleur-considerable>

15. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [Internet]. Organisation mondiale de la santé. 2019 [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
16. Van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* sept 2020;83:104351.
17. Alerte épidémique Prise en charge des patients atteints de la maladie COVID-19. Etat des connaissances [Internet]. COREB. 2020 [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: https://www.coreb.infectiologie.com/fr/alertes-infos/covid-19-nouveau-diaporama-pedagogique_-n.html
18. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. Santé publique France. 2020 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: </dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
19. Géodes - Santé publique France - Actualités [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=news>
20. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. World health organization. 2020 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
21. Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus) [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
22. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne.* juin 2020;41(6):375-89.
23. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, De Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
24. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 16 avr 2020;382(16):1564-7.
25. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA.* 28 avr 2020;323(16):1610.
26. Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol.* mai 2020;41(5):493-8.
27. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis.* 28 févr 2020;ciaa198.

28. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. juill 2020;159(1):81-95.
29. Medema G, Heijnen L, Elsinga G, Italiaander R, Brouwer A. Presence of SARS-Coronavirus-2 RNA in Sewage and Correlation with Reported COVID-19 Prevalence in the Early Stage of the Epidemic in The Netherlands. *Environ Sci Technol Lett*. 14 juill 2020;7(7):511-6.
30. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 12 mai 2020;323(18):1843-4.
31. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* [Internet]. 1 mai 2020 [cité 26 juill 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199907/>
32. Amirian ES. Potential fecal transmission of SARS-CoV-2: Current evidence and implications for public health. *Int J Infect Dis*. juin 2020;95:363-70.
33. La Rosa G, Bonadonna L, Lucentini L, Kenmoe S, Suffredini E. Coronavirus in water environments: Occurrence, persistence and concentration methods - A scoping review. *Water Research*. 15 juill 2020;179:115899.
34. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 12 mai 2020;323(18):1846-8.
35. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *BMJ* [Internet]. 21 avr 2020 [cité 26 juill 2020];369. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190077/>
36. Transmission of COVID-19 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission>
37. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. mai 2020;26(5):672-5.
38. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. mai 2020;581(7809):465-9.
39. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet, Infect dis*. 2020;20(6):656-7.
40. Liu W-D, Chang S-Y, Wang J-T, Tsai M-J, Hung C-C, Hsu C-L, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318-56.
41. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. mars 2020;395(10229):1054-62.

42. COVID-19 - Outils pour les professionnels de santé [Internet]. 2020 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/covid-19-outils-pour-les-professionnels-de-sante>
43. Coronaviruses [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses>
44. Weiss SR, Leibowitz JL, Maramorosch K, Shatkin AJ, Murphy FA. Coronavirus Pathogenesis. In: *Advances in Virus Research* [Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2011 [cité 9 sept 2020]. p. 85-164. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123858856000092>
45. Tratner I. SRAS : 1. Le virus. *Med Sci (Paris)*. août 2003;19(8-9):885-91.
46. L'Institut Pasteur séquence le génome complet du coronavirus SARS-CoV-2 [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/institut-pasteur-sequence-genome-complet-du-coronavirus-sars-cov-2>
47. Cartier A, Venoux C. Le coronavirus SARS-CoV-2, à l'origine de la COVID-19 [Internet]. Institut français de l'éducation. 2020 [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/dossier-coronavirus/le-nouveau-coronavirus-sars-cov-2>
48. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
49. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *J Virol*. 1 avr 2012;86(7):3995-4008.
50. Zhou H, Chen X, Hu T, Li J, Song H, Liu Y, et al. A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. *Curr Biol*. 08 2020;30(11):2196-2203.e3.
51. Un virus créé en laboratoire, vraiment ? [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/un-virus-cree-en-laboratoire-vraiment/39583/>
52. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 avr 2020;181(2):271-280.e8.
53. Alifano M, Alifano P, Forgez P, Iannelli A. Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. *Biochimie*. juill 2020;174:30-3.
54. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. avr 2020;26(4):450-2.
55. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. juin 2020;20(6):363-74.

56. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 13 mars 2020;367(6483):1260-3.
57. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 1 avr 2020;10(2):102-8.
58. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. déc 2020;11(1):1620.
59. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. juin 2009;7(6):439-50.
60. Sawicki SG, Sawicki DL, Siddell SG. A Contemporary View of Coronavirus Transcription. *J Virol*. janv 2007;81(1):20-9.
61. Subissi L, Decroly É, Bouvet M, Gluais L, Canard B, Imbert I. Les enzymes de la réplication/transcription chez les coronavirus. *Virologie*. 1 juill 2012;16(4):199-209.
62. Borok M. Le cycle viral de SARS-CoV-2 [Internet]. *L'Arbre des Connaissances*. [s d] [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: <http://arbre-des-connaissances-apsr.org/2020/05/29/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/>
63. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19 [Internet]. Elsevier Connect. [s d] [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecaraii-et-infections-a-covid-19>
64. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. févr 2020;395(10223):497-506.
65. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 13 mars 2020;7(6):998-1002.
66. Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus) [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
67. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 30 avr 2020;
68. Clinical characteristics of COVID-19 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical>
69. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 22 mai 2020;369:m1985. Disponible sur : <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1985.full.pdf>

70. Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus) - Symptômes [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
71. COVID-19 Report: 19 May 2020 [Internet]. ISARIC. 2020 [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: https://media.tghn.org/medialibrary/2020/05/ISARIC_Data_Platform_COVID-19_Report_19MAY20.pdf
72. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 1 juin 2020;77(6):683.
73. Aziz M, Perisetti A, Lee-Smith WM, Gajendran M, Bansal P, Goyal H. Taste Changes (Dysgeusia) in COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology*. 5 mai 2020;
74. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):3-11.
75. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 28 avr 2020;382(20):e60.
76. Covid-19: l'étude européenne coordonnée à l'UMONS confirme la perte soudaine du goût et de l'odorat comme symptômes importants de l'infection au virus [Internet]. Université de Mons. 2020 [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://web.umons.ac.be/fr/covid-19-lumons-lance-une-etude-sur-la-perde-dodorat-et-de-gout/>
77. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* [Internet]. 8 juill 2020 [cité 26 sept 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awaa240/5868408>
78. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Arana-Raja A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 1 juill 2020;83(1):e61-3.
79. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA*. mai 2020;138(5):575-8.
80. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 02 2020;395(10234):1417-8.
81. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. mai 2020;75(18):2352-71.
82. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 16 2020;75(9):1788-95.

83. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 07 2020;323(13):1239-42.
84. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 17 juin 2020 [cité 26 sept 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
85. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 28 2020;71(15):896-7.
86. Qu'est-ce que l'immunité collective ? [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/qu-est-ce-que-immunite-collective>
87. Vers des anticorps thérapeutiques contre le Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2020 [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/vers-anticorps-therapeutiques-contre-covid-19>
88. Fafi-Kremer S, Bruel T, Madec Y, Grant R, Tondeur L, Grzelak L, et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. *EBioMedicine*. 31 juill 2020;59:102915. Disponible sur : <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2820%2930290-5>
89. Quelle immunité après une infection par le SARS-CoV-2 ? [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/quelle-immunite-apres-une-infection-par-le-sars-cov-2/39181/>
90. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 20 août 2020;584(7821):457-62.
91. Atkinson B, Petersen E. SARS-CoV-2 shedding and infectivity. *Lancet*. 25 2020;395(10233):1339-40.
92. Les tests pour le diagnostic des infections par le SARS-CoV-2 [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/tests-diagnostic-infections-sars-cov-2>
93. Haute Autorité de Santé. Fiche pédagogique : COVID--19 : Prérequis sur les tests [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/fiche_pedago_tests_serologiques.pdf
94. Bouscambert M, Lemaitre N, Allix-Le Guen S, Merens A, Lina B, Lina G. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 Version 5 [Internet]. Société française de microbiologie; 2020 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org>
95. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France. Clinical Characterisation Protocol for Severe Emerging Infections [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 mai [cité 27 sept

- 2020]. Report No.: NCT04262921.
Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04262921>
96. Quand le Covid-19 réoriente les travaux d'une équipe de virologues [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2020 [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/quand-covid-19-reoriente-travaux-equipe-virologues>
97. Xiao X. Effects of Traditional Chinese Medicines (TCMs) on Patients With COVID-19 Infection: A Perspective, Open-labeled, Randomized, Controlled Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mai [cité 20 août 2020]. Report No.: NCT04251871. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251871>
98. Search of: Covid19 | (Map: France) - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. clinicaltrials.gov. [s d] [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map/click?map.x=742&map.y=1369&cond=Covid19&map=EU&mapw=1899>
99. KALETRA (80 mg + 20 mg) / ml sol buv - Synthèse. In: Vidal [Internet]. 2020 [cité 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/kaletra_80_mg_20_mg_ml_sol_buv-18424.htm
100. Ye X-T, Luo Y-L, Xia S-C, Sun Q-F, Ding J-G, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(6):3390-6.
101. Pécheur È-I, Polyak SJ. La molécule antivirale arbidol inhibe des virus pathogènes de prévalence mondiale. *Med Sci (Paris)*. 1 déc 2016;32(12):1056-9.
102. Antipaludéens : les points essentiels [Internet]. [Pharmacomedicale.org](https://pharmacomedicale.org). 2017 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipaludeens-les-points-essentiels>
103. ANSM. Nivaquine 300 mg : résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé. 2008 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0130632.htm>
104. ANSM. Plaquenil 200 mg : résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé. 2015 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271872.htm>
105. N A-C. Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19 [Internet]. Elsevier Connect. 2020 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/chloroquine-et-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19>
106. Candil M, Zufferey P. Rhumatologie. Anti-IL-6 : nouvelles perspectives thérapeutiques. *Rev méd suisse*. 2017;13(544-545):105-9.
107. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 1 juill 2020;2(7):e393-400.

108. Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, Slein MD, Burke J, Loos C, et al. Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival. *Immunity* [Internet]. 30 juill 2020 [cité 5 août 2020]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320303277>
109. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
110. Corticosteroids | Coronavirus Disease COVID-19 [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. 2020 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/>
111. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 12 mai 2020;323(18):1824-36.
112. Covid-19 : l'Inserm sur tous les fronts [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2020 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/covid-19-inserm-sur-tous-fronts>
113. OMS. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. Organisation mondiale de la santé. 2020 [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
114. Le point sur Le coronavirus [Internet]. Haut conseil de la santé publique. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/PointSur/2>
115. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. mars 2020;30(3):269-71.
116. Covid-19 : prise en charge des cas confirmés [Internet]. Haut conseil de la santé publique. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=771>
117. Liste des médicaments écrasables [Internet]. Omedit Normandie. 2019 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur : <http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/liste-des-medicaments-ecrasables/liste-des-medicaments-ecrasables,3184,3511.html>
118. CIM-10 FR 2020 à usage PMSI | Publication ATIH [Internet]. Agence technique d'information sur l'hospitalisation. 2020 [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/cim-10-fr-2020-usage-pmsi>
119. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 7 mai 2020;382(19):1787-99.
120. Kang CK, Han G-C, Kim M, Kim G, Shin HM, Song K-H, et al. Aberrant hyperactivation of cytotoxic T-cell as a potential determinant of COVID-19 severity. *Int J Infect Dis*. août 2020;97:313-21.

121. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis*. 14 mai 2020;ciaa576.
122. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 26 mars 2020;m1198.
123. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. déc 2020;11(1):29.
124. CRPV de Dijon. La pharmacovigilance pendant la pandémie COVID-19 [Internet]. Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. 2020 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/la-pharmacovigilance-pendant-la-pandemie-covid-19/>
125. Batteux B, Bodeau S, Gras-Champel V, Liabeuf S, Lanoix J, Schmit J, et al. Abnormal laboratory findings and plasma concentration monitoring of lopinavir and ritonavir in COVID-19. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 [cité 18 sept 2020]; Disponible sur: <https://bpspubs-onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.normandie-univ.fr/doi/epdf/10.1111/bcp.14489>
126. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med* [Internet]. 12 mai 2020 [cité 23 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236891/pdf/aim-olf-M201550.pdf>
127. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
128. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. févr 2020;395(10223):470-3.
129. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. févr 2020;395(10223):514-23.
130. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 [Internet]. Organisation mondiale de la santé. 2020 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/29-06-2020-covid-timeline>
131. Audrey H. Points de situation coronavirus COVID-19 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/etat-des-lieux-et-actualites/article/points-de-situation-coronavirus-covid-19>

ANNEXES

ANNEXE 1- CHRONOLOGIE DES PRINCIPAUX EVENEMENTS DE LA PANDEMIE DE LA COVID-19

DECEMBRE 2019

Dans le monde

En France

-
- 12/12** 1ers cas d'hospitalisation pour Pneumonies
Chine, Wuhan
- 30/12** Signalement par la Commission municipale de la santé de Wuhan de
27 cas de patients
Tous ayant fréquenté le marché Huanan,
Le rapport conclut → la maladie est évitable et contrôlable.
L'OMS en est informée

JANVIER 2020

Dans le monde

En France

-
- 01/01** Fermeture du Marché Huanan
Wuhan, Chine
- 05/01** L'OMS signale 44 cas de pneumonie d'étiologie inconnue en Chine,
11 cas graves
- 07/01** Identification d'un nouveau coronavirus
Chine
- 09/01** L'OMS communique l'information
- 11/01** 1^{er} décès (61 ans)
Wuhan, Chine
- 12/01** Séquence génétique mise en évidence → mise à disposition de
l'OMS
- 13/01** 1er cas confirmé hors de Chine (séjour à Wuhan)
Thaïlande
- 18/01** Le Guide de littérature médicale Amedeo attire l'attention : les
auteurs estiment un total de 1 723 cas à Wuhan
Officiellement, seuls 41 cas ont été signalés au 16 janvier
- 20/01** 3 décès et plus de 200 cas
Mise en place de contrôles dans les aéroports (arrivées des zones à
risque)
Chine
- 21/01** 1^{er} cas aux Etats-Unis

- 23/01** Mise en quarantaine de dizaines de millions de personnes
Chine
- 24/01** Plus de 830 cas dans neuf pays (Chine, Japon, Thaïlande, Corée du Sud, Singapour, Vietnam, Taïwan, Népal et Etats-Unis)
Zhu *et al.* publient un rapport complet (127) sur l'isolement d'un nouveau coronavirus différent du MERS-CoV et du SARS-CoV
Ils décrivent les RT-PCR
Wang *et al.* publient les caractéristiques cliniques de 41 patients (128)
Chan *et al.* Informe du risque de transmission possible interhumaine (129)
- 30/01** L'OMS déclare le coronavirus comme une urgence mondiale.
7 711 cas et 170 décès *Chine*
98 cas et aucun décès *18 pays hors Chine*
- 31/01** 1^{ers} cas : Inde, Philippines, Russie, Espagne, Suède, Royaume-Uni, Australie, Canada, Japon, Singapour, Émirats arabes, Vietnam

FEVRIER 2020

Dans le monde

En France

-
- 02/02** 1er décès hors de Chine
Philippines (originaire de Wuhan)
- 11/02** L'OMS baptise cette maladie infectieuse Covid-19
(Coronavirus disease 2019)
- 14/02** 1er décès (originaire de Chine)
- 19/02** Des séances hebdomadaires d'information sur la COVID-19 sont organisées à l'intention des États Membres de l'OMS
- 20/02** Cas d'un patient d'une 30aine d'années est admis en unité de soins intensifs, en 24 heures, le nombre de cas signalés passe à 36
Lombardie, Italie
- 21/02** Rassemblement annuel évangélique de 2 000 à 2 500 personnes
→ un millier contaminé
- 23/02** Déclenchement du stade 1 de l'épidémie
- 24/02** 1ers cas : Bahreïn, Iraq, Koweït, Afghanistan et Oman
- 25/02** Le rapport d'une mission conjointe de 25 experts est présenté au public : l'épidémie chinoise a atteint un pic puis un plateau entre le 23 janvier et le 2 février, diminuant régulièrement ensuite.
1^{er} cas en Afrique
Égypte

| | |
|---|--|
| <p>29/02 L'OMS publie des considérations relatives au placement en quarantaine de personnes Plus de 1000 cas <i>Italie</i></p> | <p>Le cap des 100 cas est franchi et connaît 2 décès 36 cas sont dans l'Oise Le stade 2 est déclaré → les rassemblements de plus de 5 000 personnes sont interdits</p> |
|---|--|

MARS 2020

Dans le monde

En France

| | | |
|--------------|--|---|
| 01/03 | | 1ers cas à St Barthélémy et à St Martin. 130 sur le reste de la France |
| 03/03 | Zones épidémiques sont : Chine continentale, Hong-Kong, Macao, Corée du Sud, Singapour, Iran, Italie | 191 cas confirmés |
| 05/03 | | 7 décès, le nombre de cas augmente rapidement Le nombre de cas passe de 212 à plus de 400 Toutes les régions métropolitaines sont touchées La Guyane compte ses 1ers cas |
| 07/03 | Franchissement des 100 000 cas confirmés L'OMS publie quatre scénarios distincts de transmission : absence de cas, cas sporadiques, groupes de cas et transmission communautaire | Les rassemblements >1 000 personnes sont interdits sur tout le territoire. Sur le plan sanitaire : seuls les cas graves seront hospitalisés. Le régime des téléconsultations est assoupli. Une pénurie d'équipement de protection individuel est annoncée |
| 08/03 | Début du confinement <i>Lombardie, de Vénétie, d'Emilie-Romagne, Italie</i> | Le nombre de cas dépasse la barre des 1000 |
| 09/03 | Réouverture lieux publics <i>Chine</i> | |
| 10/03 | Toute l'UE touchée Le confinement s'étend sur tout le territoire <i>Italie</i> | |
| 11/03 | L'OMS qualifie la COVID-19 de pandémie mondiale (1 ^{ère} par un coronavirus) | 2281 cas, 48 décès |
| 13/03 | Le 1 ^{er} ministre d'un ancien pays de l'UE introduit la notion d'«immunité collective» comme solution à l'extension de l'épidémie de coronavirus → accepter que 60% de la population contracte le virus, | 3661 cas, 79 décès |

| | | |
|--------------|--|--|
| | développant ainsi une immunité collective, et évitant ainsi les manifestations cliniques des futures épidémies de coronavirus. → Sur plus de 66 millions d'habitants, environ 40 millions de personnes pourraient être infectées, dont 4 à 6 millions auraient besoin d'être hospitalisées et 2 millions en soins intensifs | Le Pr Didier Raoult propose de traiter les patients à la CLQ ou un de ses dérivés L'Europe devenue l'épicentre de la pandémie compte désormais plus de cas et de décès notifiés que le reste de la planète à l'exclusion de la République populaire de Chine 4500 cas, 91 décès → Stade 3 de l'épidémie Mesure de distanciation sociale renforcée + fermeture des lieux de regroupement non indispensables |
| 14/03 | Début du confinement <i>Espagne</i> | |
| 16/03 | 81 077 cas dont 3218 décès en Chine → équivalent au nombre de cas hors Chine dans 143 pays (86 438 dont 3388 DC) = 165 515 cas dans le monde | |
| 17/03 | | Début du confinement pour 15 j On comptabilise 7730 cas et 175 décès L'ANSM publie un communiqué aux professionnels de santé : favoriser le bon usage du paracétamol et éviter la prise d'AINS (suspectés d'augmenter la gravité des infections respiratoires) |
| 18/03 | L'OMS et ses partenaires lancent l'Essai clinique international « Solidarity » pour trouver des traitements contre le virus | |
| 19/03 | Aucun nouveau cas à Wuhan et dans la province du Hubei 1 ^{ère} fois depuis le début de l'épidémie | |
| 22/03 | Début du confinement <i>Etats-Unis</i> | |
| 23/03 | Début du confinement <i>Royaume-Unis</i> | Loi Etat d'urgence sanitaire |
| 24/03 | Les Jeux olympiques de Tokyo sont reportés à 2021 | |
| 25/03 | Levée des restrictions de voyage <i>Province de Hubei</i> Le Plan mondial de réponse humanitaire est lancé par le Directeur général de l'OMS, le Secrétaire général de l'ONU, le Secrétaire général adjoint aux affaires humanitaires et la Directrice exécutive de l'UNICEF L'OMS actualise également ses lignes directrices | Décès d'une patiente de 16 ans sans antécédents médicaux |

| | | |
|--------------|--|---|
| 27/03 | Les Etats-Unis sont désormais le pays avec le plus de cas confirmés dans le monde | Confinement prolongé jusqu'au 15/04 |
| 28/03 | Nombreux établissements de santé dans le monde sont submergés par l'afflux de malades de la COVID-19 L'OMS publie un manuel pratique pour la mise en place et la gestion d'un centre de traitement des infections respiratoires aiguës sévères et d'une unité de dépistage de ces infections | |
| 29/03 | 1 ^{er} ministre britannique est testé positivement et mis en isolement | |
| 30/03 | L'OMS a déjà envoyé près de 2 millions d'articles de protection aux 74 pays qui en ont le plus besoin Collaboration avec de multiples partenaires → accroître massivement l'accès aux produits de santé (produits de diagnostic, équipement de protection individuelle, oxygène médical, ventilateurs...) | >3000 décès 8,5 millions de masques livrés (besoin hebdomadaire estimé à 40 millions) |

AVRIL 2020

Dans le monde

En France

| | | |
|--------------|--|---|
| 02/04 | L'OMS fait état de la transmission par des sujets symptomatiques, pré symptomatiques et asymptomatiques infectés par la COVID-19 → la transmission par un cas pré symptomatique peut intervenir avant l'apparition de symptômes | |
| 04/04 | Un million de cas sont signalés dans le monde (leur nombre était inférieur à 100 000 moins d'un mois auparavant) Le nombre réel est probablement beaucoup plus élevé Baisse des cas en Italie | 6 800 patients sont traités dans des unités de soins intensifs (>500 d'entre eux ont été évacués depuis des zones épidémiques sensibles (Alsace et région parisienne) vers des régions de moindre incidence |
| 05/04 | Les États-Unis sont le nouvel épicode de l'épidémie de COVID-19 > 300 000 cas et près de 10 000 décès (près de la moitié à New York et au New Jersey) | Des trains à grande vitesse et des avions spécialement adaptés ont été réquisitionnés |
| 06/04 | L'OMS publie des orientations actualisées sur le port du masque, → nouvelle section sur le port du masque par les sujets en bonne santé dans les espaces collectifs | |
| 07/04 | 1 ^{ère} fois que la chine = 0 DC en 24h Réouverture des barrières séparant la Chine de Wuhan | |
| 07/04 | Début du confinement <i>Singapour</i> (2 ^{ème} vague) | |
| 08/04 | Le Japon déclare l'état d'urgence Autorisation de voyager pour la première fois depuis la fermeture de la ville il y a 76 jours <i>Wuhan, Chine</i> | |

| | | |
|--------------|---|--|
| 09/04 | L'OMS marque les 100 jours depuis la notification des premiers cas de « pneumonie de cause inconnue » par un récapitulatif des principaux efforts consentis et manifestations organisées pour stopper la propagation du coronavirus | |
| 11/04 | 130 professionnels de santé décédés <i>Italie</i> | Plus de 400 des 700 EHPAD de la région parisienne (10 millions d'habitants) atteints de COVID-19 |
| 13/04 | | Confinement prolongé jusqu'au 11/05 |
| 14/04 | Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) rapporte > 9 000 cas de travailleurs de la santé (âge médian 42 ans, 73% de Femmes) et que 27 sont morts (majoritairement des personnes de ≥ 65 ans) | |
| 17/04 | 2579 à 3869 décès (augmentation de 50%) <i>Chine</i> | |
| 19/04 | L'OMS et 14 autres organisations humanitaires lance un appel à la communauté des donateurs en faveur d'un soutien au système mondial d'approvisionnement d'urgence en vue de la lutte contre la COVID-19 | |

MAI/JUIN 2020

Dans le monde

En France

| | | |
|--------------|---|---|
| 11/05 | | Déconfinement progressif + prolongation état urgence sanitaire jusqu'au 10/07 |
| Fin | 100 000 décès | |
| Mai | <i>Etats-Unis</i> | |
| Début | Aggravation situation | |
| Juin | <i>Amérique du Sud</i> | |
| 08/06 | Situation s'aggrave dans le monde | Situation s'améliore en Europe |
| 16/06 | Les essais cliniques du Royaume-Uni montrent que la dexaméthasone, pourrait sauver la vie de patients dans un état critique | |
| 17/06 | L'OMS annonce que le volet de l'essai SOLIDARITY consacré à l'HCQ est interrompu pour inefficacité | |
| 04/07 | L'OMS interrompt le volet de l'essai clinique SOLIDARITY destinés à tester l'association LPV/r | |

Source : (18,21,130,131)

ANNEXE 2 – EXTRAIT DU SITE « CLINICALTRIALS.GOV » : LES CLASSES PHARMACOLOGIQUES ADMISES DANS DES ESSAIS CLINIQUES EN MARS 2020

See Drug Interventions by Category

[Analgesics](#)

[Anti-Allergic Agents](#)

[Anti-Infective Agents](#)

[Anti-Inflammatory Agents](#)

[Anticoagulants](#)

[Anticonvulsants](#)

[Antiemetics](#)

[Antineoplastic Agents](#)

[Antipyretics](#)

[Antirheumatic Agents](#)

[Antitussive Agents](#)

[Central Nervous System Depressants](#)

[Dermatologic Agents](#)

[Fibrinolytic Agents](#)

[Gastrointestinal Agents](#)

[Hematinics](#)

[Lipid Regulating Agents](#)

[Micronutrients](#)

[Neuroprotective Agents](#)

[Pharmaceutical Solutions](#)

[Psychotropic Drugs](#)

[Renal Agents](#)

[Reproductive Control Agents](#)

[Respiratory System Agents](#)

[Vasodilator Agents](#)

ANNEXE 3 – EXTRAIT DE L'ARBRE DECISIONNEL DU CHOIX DE TRAITEMENT PROPOSE DANS LE GUIDE THERAPEUTIQUE

Chez les patients âgés, et/ou très co-morbides, notamment lorsqu'une limitation des soins est envisagée, et en l'absence de preuve d'efficacité de tout traitement anti-viral, le risque de iatrogénie est majeur, et l'abstention thérapeutique semble le choix optimal.

Antiviral : idéalement dans le cadre d'un protocole, à défaut sur avis infectiologique
-indications :

1. pneumopathies oxygène-dépendantes hospitalisées

uniquement en présence de l'un au moins des signes de gravité suivants :

- Oxygénodépendance >3l/min (pour obtenir une saturation >95%)
- Fréquence respiratoire >24/min
- SPO₂<90% ou PaO₂<70 mmHg en air ambiant (en l'absence d'insuffisance respiratoire chronique)
- Troubles de la vigilance
- PA systolique<100 mmHg
- Lactates artériels>2 mmol/L

Une atteinte bilatérale et extensive au scanner associée à des signes cliniques pourrait aussi être une indication
La rapidité d'aggravation des signes cliniques peut également intervenir dans la décision thérapeutique

Si les critères d'instauration du traitement sont présents, le traitement doit être instauré au plus tôt et dans tous les cas moins de 12j après le début des symptômes.

- En 1^{ère} intention : lopinavir/ritonavir (200/50mg) : 2 comprimés matin et soir pendant 10 à 14 jours
- En 2^{ème} intention : hydroxychloroquine (200mg) : 2 cp comprimés matin et soir le 1^{er} jour, puis 2 cp le matin pendant les 9 j suivants

Remarques importantes :

- l'administration de lopinavir impose de vérifier au préalable l'absence de risque lié aux interactions médicamenteuses et aux contre-indications du médicament (en particulier cytolyse). Une fiche pratique est à votre disposition, ainsi qu'un listing des interactions médicamenteuses.

- l'administration d'hydroxychloroquine impose, de vérifier attentivement les interactions avec les traitements associés (notamment anti-arythmiques), et les contre-indications. Une surveillance active de la glycémie (risque d'hypoglycémies) et un monitoring cardiologique ECG (préthérapeutique, et J3 au moins) sont impératifs.

- Ces 2 antiviraux sont fréquemment responsables de troubles digestifs, diarrhées, intolérance alimentaire, et potentiellement d'éruptions cutanées.

2. Pneumonies prises en charge en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë avec excrétion virale dans les prélèvements respiratoires

- En l'absence de défaillance d'organe autre que respiratoire

o Remdésivir

- En présence d'une défaillance d'organe :

En 1^{ère} intention : Lopinavir/ritonavir avec monitoring pharmacologique

En 2^{ème} intention : hydroxychloroquine

3. Infection par le SARS-CoV2 avec aggravation secondaire et absence d'excrétion virale :

Corticothérapie par méthylprednisolone ou dexaméthasone à discuter au cas par cas

Pas de traitement antiviral

ANNEXE 4 – PREMIERE VERSION DE LA FICHE INTERNE SUR LE LPV/R

| | | | | | |
|--|--|-------------|-------------------|---------|----------------|
|  | Type | Ref. Modèle | Ref. Documentaire | Version | Approuvé(e) le |
| | 04- Fiche (1 signature) | 005 | 32319 | 001 | 26/03/2020 |
| Pôle Médecine\Maladies Infectieuses et Tropicales | | | | | |
| Kaletra (lopinavir/ritonavir) en traitement des infections à Coronavirus (COVID-19) | | | | | |
| Description de la dernière évolution : | | | | | |
| Approbation | | | | | |
| Nom(s) et fonction(s) | Isabelle GUEIT (Gedi : Approbateur - CHU\Pôles - Directions\Pôles Médicaux\Médecine\Maladies Infectieuses et Tropicales) | | | | |
| Date | 26/03/2020 16:07:12 | | | | |

Kaletra[®] Lopinavir/ritonavir

Antiviral anti-VIH utilisé dans le traitement des infections graves
à Coronavirus (COVID-19)

1 Présentations et conditions de stockage

- Comprimés dosés à 200mg de lopinavir/50mg de ritonavir (conservation à température ambiante)
- Comprimés pédiatriques dosés à 100mg de lopinavir/25mg de ritonavir (conservation à température ambiante)
- Solution buvable dosée à 80mg de lopinavir/20mg de ritonavir /mL (conservation au réfrigérateur)

2 Posologies et modes d'administration

Attention, les posologies diffèrent selon les situations cliniques et les présentations galéniques. Afin d'adapter au mieux les posologies, un dosage doit être réalisé avant la troisième prise (cf paragraphe 7).

- Patients hors contexte réanimatoire :
 - Comprimés : 400mg/100mg (soit 2 comprimés) matin et soir
 - Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau, au cours ou en dehors d'un repas, sans être croqués, ni coupés.
- Patients dans un contexte réanimatoire SANS sonde naso-gastrique :
 - Comprimés : 200mg/50mg (soit 1 comprimé) matin et soir
 - Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau, au cours ou en dehors d'un repas, sans être croqués, ni coupés.
- Patients dans un contexte réanimatoire AVEC une sonde naso-gastrique :
 - Préférer la solution buvable à la dose de 200mg/50mg (soit 2,5mL) matin et soir

Attention, les SNG utilisées au CHU de Rouen contiennent du polyuréthane et peuvent être endommagées par le propylène glycol et l'éthanol contenus dans la solution buvable. Une surveillance accrue des SNG doit être envisagée.

 - Ne pas diluer avec de l'eau car risque de précipitation
 - Laver la sonde avec 10mL de lait non écrémé* après administration
 - Solution buvable à conserver dans le frigo du service de soins, et non dans la chambre du patient (pour une mutualisation des flacons entre patients)

Seule la version électronique de ce document est valide.

32319 001 Page 1/3

- En cas d'indisponibilité de la solution buvable, comprimés écrasés : 400mg/100mg (soit 2 comprimés) matin et soir
 - Dissoudre les comprimés écrasés dans 10 mL de lait non écrémé*
 - Laver la sonde avec 10 mL de lait non écrémé
 - Relaver la sonde avec de l'eau
 - L'écrasement des comprimés diminue de 45% la biodisponibilité, expliquant l'augmentation des doses par rapport aux comprimés non écrasés.

*En raison des caractéristiques lipophiles du Lopinavir

3 Précautions d'emploi

- Risque d'augmentation des transaminases >5 LSN chez 3 à 10% des malades traités, plus rarement risque d'augmentation de la bilirubine. Risque accru en cas d'infection par le VHB et le VHC (exacerbation possible)
- Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère (cirrhose Child B et C)
- Interactions médicamenteuses nombreuses, en particulier avec les médicaments sédatifs pour les patients en réanimation.
- Augmentation de l'exposition à l'hydroxychloroquine : risque d'allongement de l'espace QT
- Risque d'augmentation des saignements chez les patients hémophiles

4 Effets indésirables

- Hypersensibilité (urticaire, angio-oedème)
- Affection de la peau (rash cutané, dermatite etc...)
- Troubles digestifs fréquents : diarrhée, nausée, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie ...
- Hépatite cytolytique, plus rarement cholestatique ictérique
- Pancréatite, en particulier en cas d'augmentation des triglycérides
- Hypertension, troubles du rythme cardiaque
- Troubles biologiques : hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, anomalies de la NFS
- Effet antabuse avec la solution buvable en raison de la présence d'éthanol
- Autres effets indésirables moins fréquents possibles : cf Vidal Hoptimal®

5 Interactions médicamenteuses

- Médicament substrat du cytochrome P450 (inhibiteur du CYP3A4).
- De ce fait, interactions médicamenteuses très nombreuses nécessitant une analyse d'interactions systématique pour chaque médicament co-prescrit.
- Se référer au site Drugs interactions de l'université de Liverpool <http://www.covid19-druginteractions.org/>
 - Tableau résumé des interactions médicamenteuses (site de l'université de Liverpool) : [GEDI 32317](#)
 - Console d'interactions médicamenteuses : <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

6 En cas d'EER

- Elimination rénale négligeable : administration à la même dose, indifféremment par rapport aux séances d'hémodialyse

Seule la version électronique de ce document est valide.

32319 001 Page 2/3

7 Dosage spécifique

- OUI : bientôt au CHU de Rouen, en attendant examen externalisé
- Fiche de renseignements ([GEDI 1821](#)) à compléter et joindre à l'envoi.
- Modalités de prélèvement :
 - Dosage résiduel (T0) : prélever 1 tube hépariné juste avant une prise.
 - Pic T4) : prélever 1 tube hépariné 4 heures après la prise
 - Les tubes sont à envoyer à température ambiante dans les 6 heures suivant le prélèvement ; remplir la feuille de demande **Pharmaco-Toxico**. Cocher au recto « antirétroviraux » et compléter le document Gedi 1821 indiqué-dessus.
 - Les prélèvements peuvent être réalisés 24h/24, 7j/7 et doivent être acheminés sans délai à l'IBC. Le laboratoire de Pharmacologie est joignable de 8h30 à 17h au 69034 du lundi au vendredi ou au 68118 pendant les horaires de permanence de soins.

8 Disponibilité après sortie hôpital

- **Rétrocession hospitalière (PUI) :**
 - Elle se fera pour la dose et la quantité prescrites précisément compte-tenu d'une tension d'approvisionnement. Le déconditionnement et un sur-étiquetage seront réalisés par la PUI du CHU de ROUEN. Une fiche d'information et de conseils sera remise au patient au moment de la dispensation.
 - Privilégier le déplacement d'un personnel du service à la PUI, plutôt que le patient lui-même. Faire une liasse de soins pour la pharmacie (UF 8941).
- Officine de ville : non

9 Références

- Vidal Hoptimal*
- GPR : <http://www.sitegpr.com>
- Experimental COVID-19 Therapies. Administration in cases of swallowing difficulties. https://liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/landing-page/Covid_Swallowing_Web_2020_Mar18.pdf
- At-a-glance summary of interactions with experimental COVID-19 therapies. <http://www.covid19-druginteractions.org/>
- Interactions checker (Liverpool University) : <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique du lopinavir/r et de l'hydroxychloroquine chez les patients traités pour une infection à SARS-CoV-2 (COVID-19). Validé par le groupe Pharmacologie – AC43- ANRS.

ANNEXE 5 – RECOMMANDATIONS POUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU LOPINAVIR/RITONAVIR ET DE L'HYDROXYCHLOROQUINE



Mis à jour du 26/03/2020

Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique du lopinavir/r et de l'hydroxychloroquine chez les patients traités pour une infection à SARS-CoV-2 (COVID-19)

Validé par le Groupe Pharmacologie - AC43 de l'ANRS et le groupe STP-PT (SFPT)

Ce document sera mis à jour régulièrement en fonction des données disponibles de la littérature et de l'évolution de la prise en charge thérapeutique.

Discussion sur les modalités de suivi et de prise en charge pharmacologique des patients infectés par le SARS-CoV-2 traités par lopinavir/ritonavir et/ou hydroxychloroquine hors protocole de recherche clinique. Les traitements nécessitent la réalisation d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) précoce, avant l'atteinte de l'état d'équilibre, chez des patients fragiles, notamment de réanimation et polymédiqués.

Nous proposons les modalités suivantes pour la mise en place du STP pour ces deux molécules selon le contexte.

1. STP Lopinavir/ritonavir

Proposition de STP du lopinavir pour les patients hospitalisés en réanimation dans le cadre de la prise en charge d'une infection à SARS-CoV-2, non inclus dans le protocole DisCoVeRy (suivi pharmacologique spécifique).

Le traitement est donné pour 14 jours à la posologie initiale de 400/100 mg BID.

Fréquence et modalités proposées pour le STP du lopinavir/ritonavir :

| Jour après initiation | J3 (=fin J2) | J5 | J8 | Jxpost-réa en ambulatoire ou J11 réa |
|-----------------------|------------------------------------|-----|-----|--------------------------------------|
| Temps de prélèvement | H4 ^a , H12 ^b | H12 | H12 | H12 |

^a 4h après la dernière prise (C_{max}=pic) ; ^b 10-12h après la dernière prise (C_{min}=résiduel)

Les données préliminaires des 1^{ers} centres ayant effectués des dosages rapportent des concentrations résiduelles (C_{min}) de lopinavir très élevées, bien au-dessus des valeurs habituellement observées à cette posologie (1000-8000 ng/ml) dans l'infection par le VIH.

Il n'existe que des valeurs indicatrices de CE50 de l'ordre de 8,5 µM soit environ 5,3 µg/mL sur MERS-COV (Sheahan et al, Natur Comm 2020). Les adaptations de posologie ne sont donc à conseiller qu'en cas d'intolérance clinique ou biologique majeure afin de poursuivre le traitement et sont :

- 200 mg BID idéalement si comprimés par voie orale ou solution buvable par sonde naso-gastrique.
- Une alternative possible est d'administrer 400 mg QD, en particulier lors de l'utilisation de comprimés écrasés et administrés via SNG.

Proposition de conclusion en cas de C_{max} et C_{min} élevées :

« Concentration résiduelle/maximale élevée, supérieure aux valeurs habituellement attendues à cette posologie (1000-8000 ng/mL en résiduel ; 7000-11000 ng/mL au pic). En l'absence de valeur cible d'efficacité définie pour l'infection à SRAS-CoV-2, une adaptation de posologie ne doit être envisagée qu'en cas d'intolérance clinique ou biologique majeure. A discuter au cas par cas. »

Attention !! aux patients traités concomitamment par Lopinavir/r et Hydroxychloroquine : risque d'interaction pharmacocinétique (augmentation de l'exposition de l'hydroxychloroquine) et pharmacodynamique (allongement du QT). En cas de prescription concomitante, les dosages de lopinavir et hydroxychloroquine peuvent être réalisés sur un même prélèvement selon les mêmes modalités.

2. STP Hydroxychloroquine

Proposition de STP restreinte aux patients répondant aux critères de prescription de l'hydroxychloroquine dans le cadre de la prise en charge d'une infection à SARS-CoV-2 et non inclus dans un protocole de recherche clinique.

L'étude de Yao et al, rapporte une CE50 de 0.72 μM soit 0.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Yao et al, CID 2020). Au décours de leur modèle PB/PK et des simulations réalisées, ils proposent une dose de charge de 400mg BID à J1, suivi de 200 mg BID de J2 à J5. A ces posologies, les simulations montrent des concentrations plasmatiques apparemment faibles de l'ordre de 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ mais qui pourraient néanmoins permettre une exposition pulmonaire importante avec des quotients inhibiteurs tissulaires libres très élevés de l'ordre de 85 dès J5 après le début du traitement.

L'interprétation peut se baser sur la valeur de CE50 mais, aucune cible n'est clairement définie au niveau plasmatique compte tenu de l'importante diffusion pulmonaire. Enfin, les données préliminaires des 1^{ers} centres ayant effectués des dosages rapportent des concentrations résiduelles (Cmin) assez faibles, souvent inférieures à 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

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

- l'indication d'une dose de charge à J1, suivi d'une dose de maintenance au choix du clinicien en fonction des données actuelles (BID, QD ou Tid). Le dose de charge peut être augmentée en cas d'administration par sonde naso-gastrique compte tenu d'une biodisponibilité diminuée.
- la réalisation d'un STP précoce à H48 (fin du J2/début J3) en résiduel (Cmin avant la prise suivante) pour vérifier l'obtention des Cmin cibles définies ci-dessous (table 1)
- proposer une adaptation de posologie de la dose de maintenance en fonction des résultats du STP et des données de tolérance clinique et biologique.
- de contrôler régulièrement les concentrations au cours du traitement étant donné que l'état d'équilibre n'est pas atteint et ce afin de s'assurer de ne pas dépasser un seuil de Cmin considéré comme potentiellement toxique (table 1).

| Dosage à H48(fin J2), J4, J6-8 et J10 en résiduel | | | |
|---|-----------------------------|--|-----------------------------|
| Concentrations résiduelles (Cmin) plasmatiques* | | Concentrations résiduelles (Cmin) sang total | |
| Cible minimum | Seuil toxique | Cible minimum | Seuil toxique |
| > 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | > 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | > 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | > 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ |

Table 1 : Modalités du STP de l'hydroxychloroquine et Cmin cibles en fonction de la matrice utilisée pour le dosage (Plasma ou Sang total)

**attention à l'hémolyse risquant de majorer l'exposition plasmatique*

Références

1. Yao X et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020 Mar 9[Online ahead of print]
2. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020; 11: 222.

Coordination : Caroline Solas et Gilles Peytavin (AC43 - ANRS) & Romain Guilhaumou (STP-PT - SFPT)
Stéphane Bouchet, Zoubir Djerada, Damien Montange, Marie-Claude Gagnieu, Peggy Gandia,
Rodolphe Garraffo, Elodie Gautier, Matthieu Grégoire, Benjamin Hennart, Florian Lemaitre, Patrice
Muret, Nicolas Venisse, Noel Zhar.

ANNEXE 6 – EXTRAIT DES MODALITES D'ADMINISTRATION DU LPV/R PAR L'UNIVERSITE DE LIVERPOOL

Liverpool Drug Interactions Group UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Experimental COVID-19 Therapies Administration in Cases of Swallowing Difficulties

Charta produced 18 March 2020 Page 1 of 1

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.
No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made.
Data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

| Drug | Formulation | Comments |
|---------------------|---------------|---|
| Lopinavir/ritonavir | Tablets | <p>Manufacturer does not recommend crushing of tablets. Use oral solution if unable to swallow tablets.</p> <p>Exposure of lopinavir can be reduced by 45% when the tablet is crushed. (Best BM, et al. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i>, 2011, 58(4):385-91.)</p> |
| | Oral solution | <ul style="list-style-type: none"> • Administer syrup without dilution otherwise there is a risk of precipitation. Rinse the administration feeding tube with milk (not water). • Contains propylene glycol (15.3%) and alcohol (42% v/v). • As the oral solution contains ethanol and propylene glycol, it is not recommended for use with polyurethane feeding tubes due to potential incompatibility. Feeding tubes that are compatible with ethanol and propylene glycol, such as silicone and polyvinyl chloride (PVC) feeding tubes, can be used. • As the oral solution contains alcohol, disulfiram-like reactions may occur with disulfiram or other drugs that produce this reactions (e.g. metronidazole). Coadministration is contraindicated with disulfiram or metronidazole in the SmPC due to the potential risk of toxicity from propylene glycol. <p>(Kaletra Oral Solution Summary of Product Characteristics, October 2019. Kaletra Prescribing Information, December 2019.)</p> |

ANNEXE 7 - DEUXIEME VERSION DE LA FICHE INTERNE SUR LE LPV/R

| | | | | | |
|--|---|-------------|-------------------|-------------------|----------------|
|  | Type | Ref. Modèle | Ref. Documentaire | Version | Appliqué(e) le |
| | 04- Fiche (1 signature) | 004 | 32319 | 002 | 27/03/2020 |
| Pôle Médecine\Maladies Infectieuses et Tropicales | | | | | |
| Kaletra (lopinavir/ritonavir) en traitement des infections à Coronavirus (COVID-19) | | | | | |
| Description de la dernière évolution : | | | | | |
| Approbation | | | | | |
| Nom(s) et fonction(s) | Isabelle TIRET (Gedi : Approbateur - CHU\Pôles - Directions\Pôles Médicaux\Pharmacie) | | | <NE PAS MODIFIER> | |
| Date | 27/03/2020 17:26:40 | | | <NE PAS MODIFIER> | |

Kaletra® Lopinavir/ritonavir

Antiviral anti-VIH utilisé dans le traitement des infections graves
à Coronavirus (COVID-19)

1 Présentations et conditions de stockage

- Comprimés dosés à 200mg de lopinavir/50mg de ritonavir (conservation à température ambiante)
- Comprimés pédiatriques dosés à 100mg de lopinavir/25mg de ritonavir (conservation à température ambiante)
- Solution buvable dosée à 80mg de lopinavir/20mg de ritonavir /mL (conservation au réfrigérateur)

2 Posologies et modes d'administration

Attention, les posologies peuvent varier en raison d'un risque de surdosage observé chez les patients en contexte réanimatoire. Les traitements seront initiés à dose pleine et les posologies seront adaptées en fonction des résultats des dosages (dosage systématique à J3 puis à adapter en fonction des besoins).

- Patients hors contexte réanimatoire :
 - Comprimés : 400mg/100mg (soit 2 comprimés) matin et soir
 - Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau, au cours ou en dehors d'un repas, sans être croqués, ni coupés.
- Patients dans un contexte réanimatoire SANS sonde naso-gastrique :
 - Comprimés : 400mg/100mg (soit 2 comprimés) matin et soir
 - Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau, au cours ou en dehors d'un repas, sans être croqués, ni coupés.
- Patients dans un contexte réanimatoire AVEC une sonde naso-gastrique :
 - Préférer la solution buvable à la dose de 400mg/100mg (soit 5 mL) matin et soir

Attention, les SNG utilisées au CHU de Rouen contiennent du polyuréthane et peuvent être endommagées par le propylène glycol et l'éthanol contenus dans la solution buvable. Une surveillance accrue des SNG doit être envisagée.

 - Ne pas diluer avec de l'eau car risque de précipitation
 - Laver la sonde avec 10mL de lait non écrémé* après administration

Seule la version électronique de ce document est valide.

32319 002 Page 1/3

- Solution buvable à conserver dans le frigo du service de soins, et non dans la chambre du patient (pour une mutualisation des flacons entre patients)
- En cas d'indisponibilité de la solution buvable, comprimés écrasés : 400mg/100mg (soit 2 comprimés) matin et soir
 - Dissoudre les comprimés écrasés dans 10 mL de lait non écrémé*
 - Laver la sonde avec 10 mL de lait non écrémé
 - Relaver la sonde avec de l'eau

*En raison des caractéristiques lipophiles du Lopinavir

Attention, chez les patients en contexte réanimatoire, risque élevé de surdosage. En cas de surdosage et de mauvaise tolérance clinique et/ou biologique, diminuer les doses à 200mg/50mg matin et soir pour la suspension buvable et pour les comprimés entiers. Pour les comprimés écrasés, conserver la dose de 400mg/100mg matin et soir et discuter du dossier avec les pharmacologues et les infectiologues car risque de sous-dosage par l'étape d'écrasement des comprimés.

3 Précautions d'emploi

- Risque d'augmentation des transaminases >5 LSN chez 3 à 10% des malades traités, plus rarement risque d'augmentation de la bilirubine. Risque accru en cas d'infection par le VHB et le VHC (exacerbation possible)
- Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère (cirrhose Child B et C)
- Interactions médicamenteuses nombreuses, en particulier avec les médicaments sédatifs pour les patients en réanimation.
- Augmentation de l'exposition à l'hydroxychloroquine : risque d'allongement de l'espace QT
- Risque d'augmentation des saignements chez les patients hémophiles

4 Effets indésirables

- Hypersensibilité (urticaire, angio-oedème)
- Affection de la peau (rash cutané, dermatite etc...)
- Troubles digestifs fréquents : diarrhée, nausée, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie ...
- Hépatite cytolytique, plus rarement cholestatique ictérique
- Pancréatite, en particulier en cas d'augmentation des triglycérides
- Hypertension, troubles du rythme cardiaque
- Troubles biologiques : hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, anomalies de la NFS
- Effet antabuse avec la solution buvable en raison de la présence d'éthanol
- Autres effets indésirables moins fréquents possibles : cf Vidal Hoptimal®

5 Interactions médicamenteuses

- Médicament substrat du cytochrome P450 (inhibiteur du CYP3A4).
- De ce fait, interactions médicamenteuses très nombreuses nécessitant une analyse d'interactions systématique pour chaque médicament co-prescrit.
- Se référer au site Drugs interactions de l'université de Liverpool <http://www.covid19-druginteractions.org/>
 - Tableau résumé des interactions médicamenteuses (site de l'université de Liverpool) : [GEDI 32317](#)
 - Console d'interactions médicamenteuses : <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

Seule la version électronique de ce document est valide.

32319 002 Page 2/3

6 En cas d'EER

- Elimination rénale négligeable : administration à la même dose, indifféremment par rapport aux séances d'hémodialyse

7 Dosage spécifique

- OUI : bientôt au CHU de Rouen, en attendant examen externalisé
- Fiche de renseignements ([GEDI 1821](#)) à compléter et joindre à l'envoi.
- Modalités de prélèvement :
 - Dosage résiduel (T0) : prélever 1 tube hépariné juste avant une prise.
 - Pic T4) : prélever 1 tube hépariné 4 heures après la prise
 - Les tubes sont à envoyer à température ambiante dans les 6 heures suivant le prélèvement ; remplir la feuille de demande **Pharmaco-Toxico**. Cocher au recto « antirétroviraux » et compléter le document Gedi 1821 indiqué-dessus.
 - Les prélèvements peuvent être réalisés 24h/24, 7j/7 et doivent être acheminés sans délai à l'IBC. Le laboratoire de Pharmacologie est joignable de 8h30 à 17h au 69034 du lundi au vendredi ou au 68118 pendant les horaires de permanence de soins.

8 Disponibilité après sortie hôpital

- **Rétrocession hospitalière (PUI) :**
 - Elle se fera pour la dose et la quantité prescrites précisément compte-tenu d'une tension d'approvisionnement. Le déconditionnement et un sur-étiquetage seront réalisés par la PUI du CHU de ROUEN. Une fiche d'information et de conseils sera remise au patient au moment de la dispensation.
 - Privilégier le déplacement d'un personnel du service à la PUI, plutôt que le patient lui-même. Faire une liasse de soins pour la pharmacie (UF 8941).
- Officine de ville : non

9 Références

- Vidal Hoptimal*
- GPR : <http://www.sitegpr.com>
- Experimental COVID-19 Therapies. Administration in cases of swallowing difficulties. https://liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/landing-page/Covid_Swallowing_Web_2020_Mar18.pdf
- At-a-glance summary of interactions with experimental COVID-19 therapies. <http://www.covid19-druginteractions.org/>
- Interactions checker (Liverpool University) : <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique du lopinavir/r et de l'hydroxychloroquine chez les patients traités pour une infection à SARS-CoV-2 (COVID-19). Validé par le groupe Pharmacologie – AC43- ANRS. Mise à jour du 26/03/2020.

ANNEXE 8 – TROISIEME VERSION DE LA FICHE INTERNE SUR LE LPV/R

| | | | | | |
|--|-------------------------|-------------|-------------------|---------|----------------|
|  | Type | Ref. Modele | Ref. Documentaire | Version | Applique(e) le |
| | 04- Fiche (1 signature) | 004 | 32319 | 003 | 06/05/2020 |
| Pôle Médecine\Maladies Infectieuses et Tropicales | | | | | |
| Kaletra (lopinavir/ritonavir) en traitement des infections à Coronavirus (COVID-19) | | | | | |

| | |
|--|--|
| Description de la dernière évolution : | |
| nouvelle version liée à un changement de posologie | |
| Approbation | |
| Nom(s) et fonction(s) | Isabelle GUEIT (Gedi : Approbateur - CHU\Pôles - Directions\Pôles Médicaux\Médecine\Maladies Infectieuses et Tropicales) |
| Date | 06/05/2020 13:15:41 |

Kaletra[®] Lopinavir/ritonavir

Antiviral anti-VIH utilisé dans le traitement des infections graves
à Coronavirus (COVID-19)

1 Présentations et conditions de stockage

- Comprimés dosés à 200mg de lopinavir/50mg de ritonavir (conservation à température ambiante)
- Comprimés pédiatriques dosés à 100mg de lopinavir/25mg de ritonavir (conservation à température ambiante)
- Solution buvable dosée à 80mg de lopinavir/20mg de ritonavir /mL (conservation au réfrigérateur)

2 Posologies et modes d'administration

Attention, il a été observé de très fréquents surdosages chez les patients atteints de Covid-19, qu'ils soient pris en charge en réanimation ou non. Nous recommandons de démarrer le traitement à demi-dose et de réaliser systématiquement un dosage à J3 (résiduelle = T0). L'indication à un dosage du pic (T4) se discutera en lien avec le laboratoire de Pharmacologie.

- Patients SANS sonde naso-gastrique :
 - Comprimés : 200mg/50mg (soit 1 comprimé) matin et soir
 - Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau, au cours ou en dehors d'un repas, sans être croqués, ni coupés.
- Patients AVEC une sonde naso-gastrique :
 - Préférer la solution buvable à la dose de 200mg/50mg (soit 2,5mL) matin et soir

Attention, les SNG utilisées au CHU de Rouen contiennent du polyuréthane et peuvent être endommagées par le propylène glycol contenu dans la solution buvable. Une surveillance accrue des SNG doit être envisagée.

 - Ne pas diluer avec de l'eau car risque de précipitation
 - Laver la sonde avec 10mL de lait non écrémé* après administration
 - Solution buvable à conserver dans le frigo du service de soins, et non dans la chambre du patient (pour une mutualisation des flacons entre patients)

Seule la version électronique de ce document est valide.

32319 003 Page 1/3

- En cas d'indisponibilité de la solution buvable, comprimés écrasés : 400mg/100mg (soit 2 comprimés) matin et soir
 - Dissoudre le comprimé écrasé dans 10 mL de lait non écrémé*
 - Laver la sonde avec 10 mL de lait non écrémé
 - Relaver la sonde avec de l'eau
 - *L'écrasement des comprimés diminue de 45% la biodisponibilité, expliquant l'augmentation des doses par rapport aux comprimés non écrasés.*

*En raison des caractéristiques lipophiles du Lopinavir

3 Précautions d'emploi

- Risque d'augmentation des transaminases >5 LSN chez 3 à 10% des malades traités, plus rarement risque d'augmentation de la bilirubine. Risque accru en cas d'infection par le VHB et le VHC (exacerbation possible)
- Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère (cirrhose Child B et C)
- Interactions médicamenteuses nombreuses, en particulier avec les médicaments sédatifs pour les patients en réanimation.
- Augmentation de l'exposition à l'hydroxychloroquine : risque d'allongement de l'espace QT
- Risque d'augmentation des saignements chez les patients hémophiles

4 Effets indésirables

- Hypersensibilité (urticaire, angio-oedème)
- Affection de la peau (rash cutané, dermatite etc...)
- Troubles digestifs fréquents : diarrhée, nausée, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie ...
- Hépatite cytolytique, plus rarement cholestatique ictérique
- Pancréatite, en particulier en cas d'augmentation des triglycérides
- Hypertension, troubles du rythme cardiaque
- Troubles biologiques : hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, anomalies de la NFS
- Effet antabuse avec la solution buvable en raison de la présence d'éthanol
- Autres effets indésirables moins fréquents possibles : cf Vidal Hoptimal®

5 Interactions médicamenteuses

- Médicament substrat du cytochrome P450 (inhibiteur du CYP3A4).
- De ce fait, interactions médicamenteuses très nombreuses nécessitant une analyse d'interactions systématique pour chaque médicament co-prescrit.
- Se référer au site Drugs interactions de l'université de Liverpool <http://www.covid19-druginteractions.org/>
 - Tableau résumé des interactions médicamenteuses (site de l'université de Liverpool) : [GEDI 32317](#)
 - Console d'interactions médicamenteuses : <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

6 En cas d'EER

- Elimination rénale négligeable : administration à la même dose, indifféremment par rapport aux séances d'hémodialyse

Seule la version électronique de ce document est valide.

32319 003 Page 2/3

7 Dosage spécifique

- OUI : au CHU de Rouen
- Fiche de renseignements ([GEDI 1821](#)) à compléter et joindre à l'envoi.
- Modalités de prélèvement :
 - Dosage résiduel (T0) : prélever 1 tube hépariné juste avant une prise.
 - Pic T4) : prélever 1 tube hépariné 4 heures après la prise
 - Les tubes sont à envoyer à température ambiante dans les 6 heures suivant le prélèvement ; remplir la feuille de demande **Pharmaco-Toxico**. Cocher au recto « antirétroviraux » et compléter le document Gedi 1821 indiqué-dessus.
 - Les prélèvements peuvent être réalisés 24h/24, 7j/7 et doivent être acheminés sans délai à l'IBC. Le laboratoire de Pharmacologie est joignable de 8h30 à 17h au 69034 du lundi au vendredi ou au 68118 pendant les horaires de permanence de soins.

8 Disponibilité après sortie hôpital

- Rétrocession hospitalière (PUI) :
 - Elle se fera pour la dose et la quantité prescrites précisément compte-tenu d'une tension d'approvisionnement. Le déconditionnement et un sur-étiquetage seront réalisés par la PUI du CHU de ROUEN. Une fiche d'information et de conseils sera remise au patient au moment de la dispensation.
 - Privilégier le déplacement d'un personnel du service à la PUI, plutôt que le patient lui-même. Faire une liasse de soins pour la pharmacie (UF 8941).
- Officine de ville : non

9 Références

- Vidal Hoptimal*
- GPR : <http://www.sitegpr.com>
- Experimental COVID-19 Therapies. Administration in cases of swallowing difficulties. https://liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/landing-page/Covid_Swallowing_Web_2020_Mar18.pdf
- At-a-glance summary of interactions with experimental COVID-19 therapies. <http://www.covid19-druginteractions.org/>
- Interactions checker (Liverpool University) : <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique du lopinavir/r et de l'hydroxychloroquine chez les patients traités pour une infection à SARS-CoV-2 (COVID-19). Validé par le groupe Pharmacologie – AC43- ANRS. Mise à jour du 26/03/2020.

ANNEXE 9 - CLASSIFICATION DE L'IMC SELON L'OMS

| Classification de l'IMC | IMC en kg/m² |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Maigreur sévère | <16 |
| Maigreur modérée | 16 - < 17 |
| Maigreur légère | 17 - < 18,5 |
| Poids normal | 18,5-24,9 |
| Surcharge pondérale | 25-29,9 |
| Obésité type I | 30-34,9 |
| Obésité type II | 35-39,9 |
| Obésité type III (morbide) | > 40 |

ANNEXE 10 – OUTLINE « PNEUMONIE A COVID-19 » PARAMETREE SUR LE CHU DE ROUEN

Pneumonie à COVID 19

--- Surveillance ---

1. Surv Saturation Fréquence Respiratoire [IDE] - Ttes les 4h
+ Surv Pouls TA [IDE] - Ttes les 4h
+ Evaluer la douleur [IDE] - Ttes les 8h EVA/EN
+ Surv température [IDE] - Ttes les 8h
+ Peser le patient [IDE] - Ts les 3 jours - à l'entrée puis toutes les 72 heures
2. Surv glycémie capillaire [IDE] - Matin midi soir - Si diabétique ou traitement par Hydroxychloroquine

--- Alimentation ---

3. Relever apports alimentaires [IDE] x4 jours - à partir de H24 pendant 72 heures

--- Oxygénothérapie ---

4. Oxygénothérapie en continu Lunettes - Jusqu'à 6L/min - Objectif : SpO2 entre 95 et 98% et FR<24/min ; si pathologie pulmonaire chronique définir objectif par le prescripteur.
5. Oxygénothérapie en continu Masque HC - Sans réservoir, de 6 à 8L - Objectif : SpO2 entre 95 et 98% et FR<24/min ; si pathologie pulmonaire chronique définir objectif par le prescripteur.
6. Oxygénothérapie en continu Masque HC - > 8L/min - Objectif : SpO2 entre 95 et 98% et FR<24/min ; si pathologie pulmonaire chronique définir objectif par le prescripteur.

--- Hygiène ---

7. Précautions COVID 19 [ISOLEMENT]

--- Prévention thromboembolique ---

8. Enoxaparine [LOVENOX] INJ 4000 UI anti Xa SOUS-CUTANEE - Ttes les 24h - Si IMC < 30 et clairance > 30mL/min
9. Enoxaparine [LOVENOX] INJ 6000 UI anti Xa SOUS-CUTANEE - Ttes les 24h - Si IMC entre 30 et 40 et clairance > 30mL/min
10. Enoxaparine [LOVENOX] INJ 4000 UI anti Xa SOUS-CUTANEE - Ttes les 12h - Si IMC > 40 et clairance > 30mL/min
11. Héparine calcique [CALCIPARINE] INJ 5000 UI SOUS-CUTANEE - Ttes les 12h - Si clairance <30 mL/min

--- Traitement PO symptomatique ---

12. Paracétamol [DOLIPRANE] PO 1 G - 1G x 3 / jour si douleurs
13. Diosmectite [SMECTA] BUV 1 SACHET PO - Si diarrhee
14. Racécadotril [TIORFAN] PO 100 MG - Si diarrhee - Si absence d'IEC
15. Oxéladine citrate [PAXELADINE] BUV 5 ML PO - Si besoin - Si toux sèche invalidante, toutes les 6h si besoin
16. Pose vessie de glace [IDE] - Si besoin - En cas de fièvre

--- Bilan d'entrée J1 ---

17. ECG [IDE] - Une fois
+ Numération formule sanguine [NF] - Non urgent - Une fois
+ Bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT,BT) [BH] - Une fois
+ Temps de Quick (hors AVK) [TP] - Une fois
+ Temps Céphaline Activée Sang [TCA] - Une fois
+ D-Dimères Sang [DDIR] - Non urgent - Une fois
+ Troponine T cardiaque Sang [TROPT] - Une fois
+ NT Pro BNP [NTBNP] - Une fois
+ Albumine Sang [ALB] - Une fois
+ CRP [CRP] - Une fois
+ Procalcitonine Sang [PCT] - Une fois
+ Ionogramme complet sang (Na, K, Cl, RA, Prot) - Une fois
+ Urée Sang [URE] - Une fois
+ Créatinine Sang [CREA] - Une fois
+ Protéines Sang [PRO] - Une fois
+ Glucose Sang [GLU] - Une fois
+ Gaz du sang [IDE] - Une fois

18. Consignes IDE - Signes d'alerte : Appel médecin (interne de garde la nuit 62342) si : Débit O2>3L/mn pour obtenir une sat>95% ou une FR<24 ou Augmentation rapide du débit O2: >1L/mn/h ou FR>30 ou PAS<100mmHg ou Troubles de la conscience ou Température > 40°C

Ttt de fond, pas d'arrêt
- systématique des ARAII et IEC
- corticothérapie systémique
- ttt de fond (asthme ou BPCO)

--- Perfusion ---

-Au moins 1L d'hydratation/24h (G5/NaCl) selon ATCD
- Attention hypokaliémie fréquente

19. iForm Perfusions adultes

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

