

**FOCUS LAB**  
**Spécial Covid-19**

**Les traitements  
possibles**



# Les traitements possibles

## Essais thérapeutiques au cours de la pandémie de COVID

### 1. Les antiviraux

#### ► Remdesivir

Le **remdesivir** (GS-5734) est un agent antiviral en cours d'expérimentation, à large spectre avec une activité in vitro contre plusieurs virus à ARN, notamment Ebola et CoV. Il s'agit d'un inhibiteur nucléotidique des ARN polymérases dépendantes de l'ARN. Fabriqué par GILEAD, cet analogue nucléosidique est un candidat potentiel qui semble prometteur contre COVID-19 sur la base d'études in vitro. Le moment de l'initiation du traitement antiviral semble important, car l'administration de remdesivir lorsque les charges virales sont élevées sur les modèles animaux est incapable de réduire les lésions pulmonaires malgré la réduction de la charge virale [1].

Sur cette base, plusieurs centaines de patients présentant une forme sévère de COVID-19 ont reçu du remdesivir à titre compassionnel (200mg IV de dose de charge le 1er jour puis 100mg les 9 jours suivants). Une première étude [2], réalisée sur de tels patients, montre une amélioration clinique chez 36 des 53 patients (68%), de bon augure en attendant les résultats des essais randomisés contre placebo.

Le premier essai multicentrique randomisé contre placebo a été réalisé en Chine par Wang et coll. [3] sur 237 patients présentant une forme sévère de COVID-19 (158 sous remdesivir contre 79 sous placebo). Le traitement par le remdesivir n'était pas suivi d'un bénéfice clinique statistiquement significatif, mais d'une tendance à une récupération plus rapide.

Le second publié par Beigel et coll. [4] et effectué aux USA, en Europe et en Asie, a été stoppé par le comité de surveillance (DSMB) du fait de l'obtention du critère de jugement principal. Cet essai a inclus 1059 patients présentant une atteinte pulmonaire sévère du au COVID-19 (538 sous remdesivir contre 521 sous placebo). Les patients sous remdesivir ont présenté une amélioration du temps de récupération de la maladie : 11 vs 15 jours pour ceux qui ont reçu le placebo ( $p < 0.001$ ) et une diminution modeste de la mortalité : 8 vs 11% sous placebo (NS). Sur les données de cette étude, le remdesivir obtient l'approbation d'urgence aux États-Unis pour COVID-19.

Les résultats d'autres essais sont attendus pour consolider (ou non) ces premières données, en particulier concernant la durée du traitement et le moment optimal pour initier ce traitement.

#### ► Umifenovir

L'**umifénovir**, commercialisé sous le nom d'Arbidol, est un agent antiviral à large spectre utilisé en Chine et en Russie en traitement prophylactique de la grippe A, B et d'autres virus respiratoires. Cette molécule n'est pas approuvée en occident. Il agit comme inhibiteur de fusion en inhibant l'endocytose du virus dans la cellule hôte. Cela permet d'éviter la réplication du virus et donc de diminuer la charge virale. Son action in vitro a été démontrée sur un large spectre de virus : Ebola, Hépatite B et C... [5] ainsi que le SARS-CoV-2 [6].



Une étude rétrospective sur 33 patients sans atteinte pulmonaire grave, mais testés positifs au COVID-19 a montré une diminution de la charge virale plus importante dans le groupe traité à l'Arbidol + lopinavir/ritonavir par rapport à celui traité uniquement avec du lopinavir/ritonavir. Ainsi, cet antiviral pourrait être un bon candidat pour un traitement précoce. [7]

Cependant, les études cliniques n'ont pas permis à ce jour de conclure sur un éventuel effet positif du traitement. La Chine a lancé 2 essais cliniques sur quelques centaines de patients.

### ► **Lopinavir/ritonavir**

Le **lopinavir** (ABT-378) est un inhibiteur puissant de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Associé au ritonavir, c'est un médicament oral efficace pour le traitement de ces patients lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux. De plus, il a déjà été montré que ces inhibiteurs amélioreraient la prise en charge des patients atteints d'infections à MERS-CoV ou SARS-CoV. Le lopinavir a été testé in vitro et on a observé un effet antiviral de cette molécule menant au lancement d'essais cliniques. [8] [9]

Un premier essai clinique randomisé contre placebo sur 86 patients a été réalisé par Li et coll (34 LPV/r, 35 Arbidol et 17 sans aucune médication) [10]. Les patients étaient des patients chinois, positifs au COVID-19, hospitalisés mais sans signe de gravité, en particulier sans atteinte pulmonaire. Après 21 jours de traitement, aucun bénéfice n'a été observé par rapport au groupe placebo.

Un deuxième essai clinique a été réalisé par Cao et coll. [11] sur des patients testés positifs au COVID-19 et ayant développé une pneumonie. Cette étude randomisée comprenait un groupe avec 99 patients traités avec une association lopinavir/ritonavir (400 mg et 100 mg deux fois par jour pendant 14 jours) en plus de la prise en charge standard tandis que l'autre groupe était pris en charge uniquement de façon habituelle. Cette étude n'a montré ni de diminution de la mortalité, ni d'amélioration clinique.

Ces deux études ne présentent pas d'effet positif du traitement, mais le faible nombre de patients inclus dans ces dernières ne permet pas de conclure. Des études avec un nombre de patients plus important sont en cours.

### ► **Favipiravir**

Le **favipiravir**, développé par Toyama Chemical, est un agent antiviral à large spectre qui fonctionne comme inhibiteur de l'ARN polymérase. Il est à l'origine d'une inhibition compétitive diminuant l'efficacité de la réplication virale. Ce médicament est notamment utilisé comme traitement contre la grippe et a été approuvé par l'Administration nationale des produits médicaux de Chine comme traitement contre le COVID-19. [12]

Dans un essai clinique randomisé réalisé par Chan et coll. [13], le favipiravir (200 mg 3 fois par jour pendant 10 jours) a été comparé à l'Arbidol (1600 mg deux fois le premier jour puis 600 mg deux fois par jour pendant les 9 jours suivants). Dans cette étude, 240 patients atteints du COVID-19 depuis moins de 12 jours ont été répartis de façon aléatoire en 1:1. Le groupe favipiravir a eu un temps de récupération identique à l'autre groupe, mais le soulagement de la toux et la fièvre a été plus rapide ( $p < 0.0001$ ). Ce résultat positif reste très modeste, il est nécessaire de le confirmer avec une étude plus large contre placebo.



Différents essais cliniques ont été lancés soit en prophylaxie, soit dans des cas récemment infectés par le COVID-19. Ils portent néanmoins sur un faible nombre de patients.

Pour conclure, les antiviraux n'ont pour l'instant pas apporté de résultats spectaculaires contre le Covid 19. La molécule la plus prometteuse semble être le remdesivir, et des essais d'envergure sont en cours.

## 2. La chloroquine (CQ) et de l'hydroxychloroquine (HCQ)

### ► Rationnel

Très tôt dans la pandémie de COVID-19, le repositionnement de la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ) a été envisagé, du fait de leur action à la fois immunomodulatrice et antivirale d'une part, et de leur profil de tolérance d'autre part.

**Potentiel antiviral** : HCQ et CQ inhibent la liaison des récepteurs et la fusion de la membrane, deux étapes clés pour l'entrée du virus dans la cellule. L'inhibition de la croissance de SARS-CoV dans des cultures cellulaires a été démontrée.

**Immunomodulation** : l'HCQ aurait une capacité à diminuer le « *cytokines release syndrome* » (syndrome sévère de relargage de cytokines, du à la sur-activation du système immunitaire déclenchée par l'infection COVID-19, qui conduit à la progression des formes simples vers les formes sévères de la maladie).

**Tolérance** : ces molécules sont utilisées depuis plus de 70 ans, et encore largement aujourd'hui, en particulier dans la prévention et le traitement du paludisme et le traitement de certaines maladies inflammatoires. Le recul sur leurs effets secondaires est donc très important. Les effets secondaires graves (rétinopathies, cardiomyopathies) sont rares et correspondent à des expositions importantes ou prolongées. Ils sont connus et bien décrits, et moins fréquents avec l'hydrochloroquine.

### ► Études compassionnelles / observationnelles / rétrospectives

Dès le mois de mars, les études compassionnelles avec CQ ou HCQ, associés ou non à l'azithromycine, se multiplient, le plus souvent avec de petits effectifs. La première étude (essai ouvert) de l'équipe de Didier Raoult [14], publiée fin mars, montrait une diminution de la charge virale et de la durée du portage (renforcée par l'azithromycine). Dans le même temps, Jianjun Gao [15] fait mention, dans une lettre, de résultats préliminaires (non publiés encore) sur une centaine de patients, qui démontreraient la supériorité de la CQ dans l'exacerbation de la pneumonie, la négativation de la charge virale et la réduction de la durée de la maladie (ces résultats n'ont pas été publiés depuis). Sur la base de ces premiers résultats, très médiatisés, la Chine et les Etats-Unis recommandent la CQ ou l'HCQ dans la prise en charge de l'infection. Cette option thérapeutique est intégrée dans de nombreux essais cliniques, mais une utilisation compassionnelle est de mise dans plusieurs pays.

A partir du mois d'avril, des études observationnelles commencent à remettre en cause l'efficacité de ces molécules du moins employée quand l'atteinte pulmonaire est présente, et à mettre en garde contre un risque important d'effets secondaires graves, en particulier en association avec l'azithromycine ou d'autres antiviraux.

Ainsi, le NEJM a publié début mai une étude observationnelle portant sur 1446 patients hospitalisés pour COVID-19 dans un grand hôpital newyorkais [16]. L'analyse principale ne montre aucune différence significative entre l'administration d'hydrochloroquine et l'intubation ou le décès des patients. Bien que l'analyse statistique soit robuste (utilisation de score de propension pour tenir compte des facteurs de confusion, multiples analyses de sensibilité...), cette étude appelle néanmoins à la réalisation d'essais cliniques randomisés pour valider ses résultats.



Un article du Lancet [17], publié le 22 mai, aura un impact majeur sur l'utilisation à venir de la chloroquine. Cette étude de registre, portant sur 96 032 patients COVID-19 hospitalisés, montre en effet une surmortalité dans l'ensemble des groupes traités par HCQ ou CQ (avec ou sans macrolide) par rapport au groupe qui n'avait pas reçu de CQ (ainsi qu'une augmentation indépendante d'arythmie ventriculaire). Néanmoins, elle n'est pas exempte de biais, et on peut en particulier s'étonner de l'absence de différence de sévérité des patients dans les groupes traités et non traité (généralement moins sévères). Le Lancet a d'ailleurs publié peu de temps après une « *expression of concern* » soulevant les nombreuses questions scientifiques posées par l'article de M. Mehra, avant que trois des co-auteurs eux-mêmes ne demandent le retrait de l'article, la qualité de la base de données élaborée par Surgisphere ayant été sérieusement mise en cause. On peut regretter qu'il ait également conduit de nombreuses autorités scientifiques et administratives, jusqu'à l'OMS, à se prononcer en faveur de l'arrêt des essais cliniques, avant que l'on dispose de preuves de l'inefficacité ou de la mauvaise balance bénéfice-risque de la molécule, dans les différents cas d'usage (traitement précoce des cas non graves, patients sévères voire nécessitant les soins intensifs). L'OMS est ensuite revue sur sa décision concernant les essais cliniques.

Concernant la toxicité cardiaque de la chloroquine, une récente étude de la base de pharmacovigilance de l'OMS [18] a étudié la toxicité cardio-vasculaire de la chloroquine dans ce nouveau contexte clinique (et avant une généralisation possible de leur usage à grand échelle). Elle confirme les effets – connus - pro-arythmogènes, pouvant mener à des arythmies ventriculaires, de l'azithromycine, mais aussi de la chloroquine, potentialisés par l'association des deux molécules. Cependant, en l'absence de données sur le nombre de personnes exposées, la prévalence de ces risques ne peut être calculée.

Depuis le début de la pandémie, la chloroquine fait l'objet d'une attention médiatique très importante, qui a conduit, dans un contexte de crise mondiale, à des décisions souvent hâtives ne s'appuyant pas toujours sur des preuves scientifiques, et ce dans un sens comme dans l'autre. Alors que toutes les études incitaient à la réalisation d'essais cliniques bien dimensionnés pour répondre aux nombreuses questions relatives à l'utilisation de la chloroquine (efficacité et balance bénéfice/risque dans le cadre du COVID-19 ? A quel stade de la maladie, seul ou en association, à quel dosage... ?). L'engouement premier a détourné les patients des essais cliniques.

### ► Essais cliniques

Dans l'intervalle, des **essais cliniques** randomisés ont été lancés, et certains ont déjà été publiés, sans que ni l'efficacité (ou l'inefficacité), ni un sur risque de mortalité, ni même sur la négativation de la charge virale, n'ait pu être confirmée, jusqu'aux premiers résultats de l'essai RECOVERY.

Ainsi, un essai clinique brésilien [19] randomisé, portant sur 81 patients, compare l'effet de deux dosages de chloroquine (600mg\*2 par jour pendant 10 jours VS 450 mg\*2 à J1 puis 1/j pendant 4 jours) chez des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu dans le cadre d'une COVID-19. Le bras « haut dosage » a été arrêté après la première analyse intermédiaire pour cause de surmortalité (39% contre 15% dans le groupe « bas dosage »). L'équipe n'a pas prévu de bras contre placebo, la chloroquine étant recommandée, et d'usage courant au Brésil. La majorité des patients étaient également traités par azithromycine et/ou un antiviral, susceptible de potentialiser les effets cardiotoxiques de la chloroquine. Cette étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité du traitement ni sur la toxicité propre de la chloroquine, mais permet de mettre en garde sur les protocoles à forte dose, en particulier en association avec l'azithromycine, chez les patients en soins intensifs. A noter qu'aucune diminution significative de la charge virale n'a pu être montrée à J4 chez l'ensemble des patients traités par chloroquine (indépendamment du dosage).



Un essai chinois paru dans le BMJ [20], ouvert, randomisé et contrôlé, portant sur 150 patients hospitalisés pour COVID-19 avec essentiellement des formes légères à modérées (148/150), n'a pas pu montrer d'effet de l'HCQ (1200mg J1-3 puis 800mg, pour 2 semaines au total, en plus du « standard of care ») sur la négativation de la charge virale sur les résultats intermédiaires (150 patients sur les 360 en cible dans l'essai). La fréquence des effets secondaires était plus importante dans le groupe traité, essentiellement digestifs.

Jusqu'au 4 juin, où les britanniques ont dévoilé les résultats préliminaires de l'essai RECOVERY en Grande Bretagne. Alors qu'ils étaient les seuls à n'avoir pas interrompu les inclusions dans le bras « hydrochloroquine » après l'article du Lancet et les recommandations de l'OMS, le comité de suivi de l'étude a décidé de son arrêt immédiat après avoir établi l'absence de bénéfice du traitement. Ils n'ont en effet pu montrer aucune différence sur la mortalité à 28 jours, particulièrement élevée dans l'étude, de 25,7% dans le bras hydrochloroquine (1542 patients) contre 23,5% dans le bras contrôle (HR 1,11,  $p = 0,1$ ), témoignant de la gravité des patients à l'admission à l'hôpital.

Au total, plus de 200 essais cliniques impliquant la CQ ou l'HCQ ont été enregistrés, donc plus de 100 sont randomisés et des premiers résultats sont envisagés avant mai 2021 (beaucoup d'essais à long terme).

Si les premières études se sont focalisées sur le traitement des patients hospitalisés, voire des patients avec les formes les plus graves, la question de la prise en charge des formes légères (pour prévenir les complications ou diminuer le portage viral) et celle de la prophylaxie font aujourd'hui l'objet de nombreux essais, à l'instar du protocole d'un grand essai canadien [21] (contrôlé et randomisé), publié fin avril. Portant sur 2 fois 1500 patients, il vise à évaluer l'efficacité de l'hydrochloroquine en prophylaxie post-exposition et en traitement préventif pour le SARS CoV-2 (patients ambulatoires avec symptômes depuis moins de 4j). Il pourrait apporter des réponses attendues dans ces indications précoces, si l'épidémie perdure.

### 3. Anti-inflammatoires et modulateurs de la réponse immuno-inflammatoire

Les cas graves liés au COVID-19 sont associés à une réponse immunitaire inflammatoire majeure comprenant par exemple des lésions alvéolaires diffuses avec œdème pulmonaire. Limiter cette réponse inflammatoire serait un moyen de protéger le patient de cette pathologie inflammatoire.

Parmi les anti-inflammatoires, les corticoïdes ont été investigués pour le traitement des cas graves. Yang et coll [22] ont fait une méta-analyse qui étudie le traitement corticoïde des 3 maladies humaines récentes associées à des coronavirus (11 sur le SARS-CoV, 2 sur le MERS-CoV et 2 sur le SARS-CoV-2) regroupant ainsi 5 270 patients. Cette méta-analyse révèle que les patients les plus sévères étaient plus susceptibles de recevoir une corticothérapie ( $p < 0.001$ ), et que ce groupe traité avait une mortalité, une durée d'hospitalisation et une fréquence des infections nosocomiales supérieures ( $p < 0.001$ ). Les auteurs conseillent une utilisation prudente des corticoïdes uniquement dans les cas graves afin de réduire la réponse inflammatoire. Néanmoins, des essais cliniques multicentriques supplémentaires sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse. En date du 16 mai, des résultats préliminaires de l'essai britannique Recovery ont été rendus publics, annonçant que l'utilisation de la dexaméthasone réduirait de 30% la mortalité chez les patients sous respiration mécanique, et de 20% chez les patients sous oxygènes (essai randomisé, 2104 patients traités/4300 témoins). Si la publication de l'article est très attendue, les autorités britanniques ont d'ores et déjà recommandé l'utilisation de ce corticoïde pour la prise en charge des cas graves au Royaume uni.



D'autres anti-inflammatoires sont envisagées comme l'anakinra (IL-1ra). Huet et coll [23] ont comparé 2 cohortes de patients COVID-19 avec une atteinte pulmonaire sévère : 52 patients dans le groupe traité contre 44 dans le groupe témoin recruté en début d'épidémie. Dans le groupe traité 25% des patients ont été transférés en soins intensifs ou sont décédés contre 73% dans le groupe contrôle ( $p < 0.0001$ ). L'anakinra semble réduire les besoins en ventilation invasive et la mortalité. Cependant, cette étude historique où l'on ne peut exclure une courbe d'apprentissage progressive de prise en charge pendant l'épidémie nécessite d'être confirmée par des essais cliniques randomisés contre placebo.

Les modulateurs de la réponse inflammatoire sont aussi envisagés dans le traitement de la maladie, comme des anti-récepteurs à l'IL-6 et des anti-TNF qui ont montré une efficacité contre des pneumonies dans des études pré-cliniques [24].

Le nostaferon est une protéine de synthèse voisine de l'interféron dont les propriétés antivirales sont fortement augmentées par rapport à ce dernier. Il est agréé en Chine pour le traitement de l'hépatite B chronique. Ce médicament a été testé in vitro dans l'étude de Zheng and coll [25] et a montré son efficacité à la fois pour l'inhibition de la réplication du SARS-CoV-2 ( $EC_{50} = 1.02$  ng/ml) et donc son élimination, mais aussi dans la protection des cellules saines d'une infection par le virus ( $EC_{50} = 0.1$  ng/ml). Dans cette étude, un essai clinique randomisé a aussi été conduit sur 89 patients. Les patients ont été répartis en 3 groupes : nostaferon + lopinavir/ritonavir, nostaferon seul et lopinavir/ritonavir seul. Cette étude a montré que la présence du nostaferon accélérât l'élimination du virus ( $p < 0.05$ ). Au vu de ces résultats, les chercheurs appellent à considérer le nostaferon comme une thérapeutique potentielle et à conduire des essais cliniques. Cependant, aucun essai clinique n'a pour l'instant été déclaré sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

### ► Enzyme de conversion de l'angiotensine II

Le virus utilise l'angiotensin-converting enzyme (ACE2) comme un récepteur pour entrer dans les cellules de l'hôte. La première stratégie consiste à administrer un agent bloquant ACE2, afin d'empêcher l'entrée du virus. Cette stratégie présente l'avantage d'être peu sensible aux mutations (on cible le récepteur de l'hôte, pas une molécule du virus).

Deux options sont possibles :

- Utiliser un petit domaine de liaison au récepteur (RBD) issus de la protéine SARS S.
- Utiliser un anticorps qui se lierait à la protéine ACE2

Ces deux stratégies permettent de bloquer l'entrée du virus, sont peu sensibles aux mutations rapides, mais posent plusieurs problèmes :

- Besoin de saturer tous les récepteurs ACE2
- Question de la réponse immune qui pourrait paradoxalement aggraver la situation clinique (particulier au niveau pulmonaire). Cela suggère que cette stratégie serait préférable à des phases précoces ou en prophylaxie.

Des essais cliniques sont bien sûr indispensables pour étudier ces potentiels effets, en plus de l'efficacité in vivo. 48 essais cliniques sont en cours pour déterminer l'efficacité de ce traitement et les conditions d'utilisation.



## ► Cellules souches mésenchymateuses

Les principales caractéristiques pathologiques du COVID-19 dans les cas graves et critiques correspondent à une lésion alvéolaire aiguë pouvant conduire à un syndrome de détresse respiratoire.

Les **cellules souches mésenchymateuses** peuvent équilibrer la réponse inflammatoire et ont déjà été mentionnées comme étant efficaces sur les lésions alvéolaires aiguës et le syndrome de détresse respiratoire aiguë de causes infectieuses et non infectieuses. Les cellules souches mésenchymateuses peuvent modifier le comportement des cellules immunitaires adaptatives et innées et ainsi restaurer un certain nombre de fonctionnalités alvéolaires. Cette méthode a fait ses preuves sur des modèles animaux contre le virus de la grippe aviaire, H1N1... Dans le cas d'une infection au COVID-19, les essais cliniques en phase 1 et 1-2 dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë montrent une bonne tolérance. [26]

Un essai clinique a été lancé sur 10 patients afin d'évaluer la tolérance et estimer l'efficacité de ce traitement [27]. 7 patients (un cas critique, 4 sévères et 2 modérés) ont reçu des souches mésenchymateuses et 3 cas sévères n'ont pas été traités. Tous les symptômes ont disparu en 2 à 4 jours dans le groupe testé avec une bonne tolérance. D'autres essais sur des cohortes plus importantes sont en cours pour confirmer ces résultats préliminaires.

40 essais cliniques sont en cours sur des patients atteints de formes sévères du Covid 19.

## ► Transfusion de plasma de convalescence

En cas d'infection virale, les patients qui guérissent développent des anticorps contre le virus que l'on retrouve dans leur plasma. La transfusion de ce plasma peut permettre de réduire les symptômes et la mortalité en neutralisant le virus. Cette technique est utilisée depuis très longtemps dans le traitement des maladies infectieuses. Son utilisation a été bien documentée lors de l'apparition de nombreuses maladies à diverses périodes (grippe espagnole, grippe H1N1, SARS etc.). Dans le cadre du Covid 19 la Food and Drug Administration a conseillé, le 1<sup>er</sup> mai 2020, la mise en place d'études cliniques pour le traitement de la maladie [28].

Une méta-analyse a retenu 5 essais cliniques (27 patients au total) qui ont associé transfusion de plasma de patients en convalescence et antiviraux, pour soigner des personnes gravement atteintes du COVID-19. Toutes les études ont montré une réduction significative de la charge virale et une stabilisation de la maladie. Aucun patient n'est décédé. Cependant, l'association de différents traitements et le faible nombre de patients empêchent la formulation claire de conclusions. Les auteurs de cette méta-analyse appellent à la mise en place d'essais cliniques multicentriques sur l'association d'antiviraux à cette transfusion de plasma. [29]

Un essai clinique a été réalisé sur 21 patients en soins intensifs (6 ont été traité par transfusion de plasma de patients en convalescence et 15 patients ont servi de témoin). Le traitement a aidé à l'élimination du virus, mais n'a pas pour autant permis de diminuer la mortalité. Les auteurs conseillent la mise en place de ce traitement plus précocement en identifiant les patients les plus à risques de développer une forme grave à cause du virus. [30] Des essais cliniques sont nécessaires pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Plus de 150 essais cliniques sont en cours dont certains sur des milliers de patients.





## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sakoulas G (2020) Comment: Remdesivir: A Promising Antiviral Against Coronaviruses. March 3, 2020. NEJM Journal Watch. Available at: <https://www.jwatch.org/na50889/2020/03/03/remdesivir-promising-antiviral-against-coronaviruses>
- [2] Grein J et al (2020) Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. N Engl J Med. Available at: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016?query=featured\\_coronavirus](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016?query=featured_coronavirus)
- [3] Wang Y et al (2020) Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)
- [4] Beigel JH et al (2020) Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report. N Engl J Med. Available at: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007764>
- [5] McKee D. (2020), Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189851/#bib0555>
- [6] Lou Y. (2020), Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of BaloxavirMarboxil and 2 Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, 3 Controlled Trial .medRxiv. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20085761v1.full.pdf>
- [7] Deng. L (2020), Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. Elsevier. Available at: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30113-4/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30113-4/pdf)
- [8] Lou Y. (2020), Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of BaloxavirMarboxil and 2 Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, 3 Controlled Trial .medRxiv. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20085761v1.full.pdf>
- [9] Choy K. (2020), Remdesivir, Lopinavir, Emetine, and Homoharringtonine Inhibit SARS-CoV-2 Replication in Vitro. NCBI. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386/>
- [10] Li Y (2020), Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. CellPress. Available at : <https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/MEDJ1.pdf>
- [11] Cao B (2020), A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19 N Engl J Med. Available at : [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- [12] Tu Y. (2020), A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. NCBI. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177898/>
- [13] Chan C. (2020), Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial, MedRxiv. Available at : [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4?ijkey=bfcc5ad4b1a6fcfb048d95af9963b65dea407637&keytype2=tf\\_ipsecsha](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4?ijkey=bfcc5ad4b1a6fcfb048d95af9963b65dea407637&keytype2=tf_ipsecsha)
- [14] P. Gautret et coll. (2020), Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Available at : <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- [15] Jianjun Gao et coll. (2020), Breakthrough :Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. J-stage. Available at : [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14\\_2020.01047/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_article)
- [16] Geleris J et coll. (2020), Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. N Engl J Med. Available at : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2012410>



- [17] Mehra MR et coll. (2020), Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [published online ahead of print. The Lancet. Available at : [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31180-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31180-6.pdf)
- [18] Nguyen L et coll. (2020), Cardiovascular Toxicities Associated with Hydroxychloroquine and Azithromycin: An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database CIRCULATION. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238>
- [19] Borba MGS et coll. (2020), Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>
- [20] Tang W et coll. (2020) Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ. Available at: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
- [21] Lothar SA et coll. (2020) Post-exposure prophylaxis or pre-emptive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): study protocol for a pragmatic randomized-controlled trial . Springer Link. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12630-020-01684-7>
- [22] Yang Z. (2020), The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. NCBI. Available at :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195158/>
- [23]Huet T. (2020), Anakinra for severe forms of COVID-19: cohort study. The Lancet Rheumatology. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30164-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30164-8/fulltext)
- [24] Feldmann M. (2020), Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. The Lancet. Available at : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30858-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30858-8/fulltext)
- [25] Li M (2020), Novaferon, a novel recombinant protein produced by DNA-shuffling of IFN- $\alpha$ , shows antitumor effect in vitro and in vivo. NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976097/>
- [26] Lui S. (2020), Mesenchymal stem cells as a potential therapy for COVID-19. BMC. Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197031/>
- [27] Leng Z. (2020) Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. Aging and disease. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069465/>
- [28] US Food Drug administration (2020), Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Available at : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-COVID-19-convalescent-plasma>
- [29] Rajendran K. (2020), Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. Journal of medical virology. Available at : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25961>
- [30] Zeng Q. (2020), Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. The journal of infectious diseases. Available at : <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiaa228/5826985>

# FOCUS LAB

**Spécial Covid-19**



[www.labsante-idf.fr](http://www.labsante-idf.fr)