



UNIVERSITÉ MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI
BORDJ BOU ARRERIDJ

BOURDJ BOU ARRERIDJ

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



UNIVERSITÉ MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI
BORDJ BOU ARRERIDJ

BOURDJ BOU ARRERIDJ

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعرييرج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème

**Etude épidémiologique de l'efficacité des
différents traitements utilisés contre le
Coronavirus (COVID-19).**

Présenté par : Aidel Mohamed Redha

Devant le jury :

Président : M^{me} Belalmi Nour ElHouda **MAA** (Univ MOHAMED El Bachir El Ibrahimi BBA)

Encadrant : M^{me} Siouda Wafa **MCB** (Univ MOHAMED El Bachir El Ibrahimi BBA)

Examineur : M^{me} Benouadeh Zohra **MCB** (Univ MOHAMED El Bachir El Ibrahimi BBA)

Année universitaire : 2019/2020

Remerciements

Avant tout je tiens mes remerciements à mon Dieu de m'avoir donné la force et le courage.

Je commence par remercier Mme Siouda Wafa qui m'a fait l'honneur d'être mon encadreur.

Je la remercie profondément pour son encouragement continu et aussi d'être toujours là pour m'écouter, m'aider et me guider à retrouver le bon chemin par sa sagesse et ses précieux conseils.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous les professeurs qui m'ont enseignés et qui par leurs compétences, la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

A ma famille et à tous mes amis et à tous ceux qui m'aiment.

Dédicace

Je rends grâce à dieu de m'avoir donné le courage et la volonté ainsi que la conscience pour venir à terme de mes études.

Je dédie ce modeste travail à ma très chère famille, à vous chère mère la personne qui a été toujours à mes côtés. Elle est la splendeur des splendeurs.

A mon père qui sait sacrifier afin que rien n'empêche le bon déroulement de mes études.

A mes chers frères et sœurs

A mes chers amis Aribi Moussa et Lalami Mohamed

A ma bien aimée Chakra

A tous et toutes mes chers amis « Aidel Sifou, Traïkia Tamime, Bourouh Ahmed, BenKrof Salah, Khreif Adel, Lourici Hamoud, Benchikh Aymen, Benzaaza Hichem, Bouchaour Rania, Benkizia Lamine, Mazit Lakhdar, Azib Younes, Mohamed Yahiaoui Hamza, »

A mes enseignants « Dr Boussahel (Mon Co-encadreur), Dr Belik, Dr Bettache, Dr Slimani »

Résumé

La Covid-19 fait l'objet de plus en plus d'enquêtes en virologie, en épidémiologie, en biochimie et en stratégies de gestion clinique. Il n'existe actuellement aucun consensus établi sur la norme de soins dans le traitement pharmacologique des patients atteints de la COVID-19. Cependant, certains médicaments suggérés pour d'autres maladies ont été utilisés (Repositioning) et ont tendance à être potentiellement efficaces pour traiter cette infection. Les thérapies comprennent des agents qui sont présentement testés dans plusieurs essais cliniques et d'autres déjà directement appliqués (l'Hydroxychloroquine et l'Azithromycine). Cette étude vise à résumer quelques traitements utilisés chez les patients atteints de la Covid-19, ainsi que leurs taux d'efficacité, afin de servir le meilleur et le plus efficace traitement contre cette maladie. D'après nos recherches le Coronavirus cible d'autres organes et cellules que celles de l'épithélium alvéolaire tels que les hématies, cellules endothéliales, rénales et les neurones; concernant le taux d'efficacité de chaque traitement, on a comparé cinq traitements et chacun présente une efficacité différente et selon les études qui ont été publiées jusqu' à présent, le classement par ordre d'efficacité est comme suit: (1) l'Hydroxychloroquine + l'Azithromycine,(2) Favipiravir, (3) Remdesivir, (4) Arbidol combiné aux Lopinavir/ritonavir et (5) Lopinavir/ ritonavir seuls. Il est recommandé donc que les patients atteints de la COVID-19 soient traités à l'Hydroxychloroquine et à l'Azithromycin afin de guérir leur infection et de limiter la transmission du virus afin de freiner la propagation de la COVID-19 en prenant en compte les risques et les dangers d'automédications.

Les mots clés :

Covid-19, virologie, épidémiologie, biochimie, stratégies, traitement pharmacologique, les patients, Repositioning, infection, essais cliniques, l'Hydroxychloroquine et l'Azithromycine, taux d'efficacité, cible, organes et cellules, l'épithélium alvéolaire, les hématies, cellules endothéliales, rénales, les neurones, Favipiravir, Remdesivir, Arbidol, Lopinavir/ritonavir.

Abstract

The Covid-19 is increasingly being investigated in virology, epidemiology, biochemistry and clinical management strategies. There is currently no consensus on the standard of care for pharmacological treatment of COVID-19 patients. However, some drugs suggested for other diseases have been used (Repositioning) and tend to be potentially effective in treating this infection. The therapies include agents that are currently being tested in several clinical trials

and others already applied directly (Hydroxychloroquine and Azithromycin). This study aims to summarize some treatments used in patients with Covid-19 and their efficacy, in order to serve the best and most effective treatment for this disease. According to our research, the Coronavirus targets other organs and cells than those of the alveolar epithelium such as red blood cells, endothelial cells, renal cells and neurons; concerning the efficacy of each treatment, five treatments were compared and, based on the studies published to date, the ranking of efficacy is as follows: (1) Hydroxychloroquine + Azithromycin, (2) Favipiravir, (3) Remdesivir, (4) Arbidol combined with Lopinavir/ritonavir (5) Lopinavir/ Ritonavir alone. So, it is recommended that patients with COVID-19 be treated with Hydroxychloroquine and Azithromycin in order to cure their infection and limit the transmission of the virus in order to curb the spread of COVID-19 taking into account the risks and dangers of self-medication.

Keys words:

Covid-19, virology, epidemiology, biochemistry, strategies, pharmacological treatment, patients, repositioning, infection, clinical trials, hydroxychloroquine and azithromycin, efficacy rate, target, organs and cells, alveolar epithelium, red blood cells, endothelial cells, kidney cells, neurons, Favipiravir, Remdesivir, Arbidol, Lopinavir/ritonavir.

المخلص

ويجري بصورة متزايدة التحقيق في مرض كوفيد-19 في استراتيجيات علم الفيروسات وعلم الأوبئة والكيمياء الحيوية والإدارة الإكلينيكية. ولا يوجد حالياً إجماع على معيار الرعاية الطبية للمرضى من مرضى كوفيد-19. ومع ذلك، فإن بعض العقاقير المقترحة للأمراض الأخرى قد استخدمت وتميل إلى أن تكون فعالة في علاج هذه العدوى. وتشمل العلاجات التي يجري اختبارها حالياً في العديد من التجارب السريرية، وغيرها تم تطبيقها مباشرة (هيدروكسيكلوروكين وأزيثروميسين). تهدف هذه الدراسة إلى تلخيص بعض العلاجات المستخدمة في المرضى المصابين بمرض كوفيد-19 وفعاليتها، من أجل تقديم أفضل العلاجات وأكثرها فعالية لهذا المرض وفقاً لأبحاثنا، يستهدف الفيروس التاجي أعضاء وخلايا أخرى غير الخلايا الظهارية السنخية مثل خلايا الدم الحمراء والخلايا البطانية وخلايا الكلى والخلايا العصبية؛ وفيما يتعلق بفعالية كل علاج، تم مقارنة خمسة علاجات، واستناداً إلى الدراسات المنشورة حتى الآن، فإن تصنيفهم حسب الفعالية هو كما يلي : (1) هيدروكسيكلوروكين وأزيثروميسين ، (2) فافيبيرافير ، (3) ريمدزيفير ، (4) أرابيدول مجتمع مع لوبينفير / ريتونافير (5) لوبينفير وحده. لذا، يوصى بأن يعالج المرضى المصابين بمرض كوفيد-19 بهيدروكلوروكين وأزيثروميسين من أجل علاج العدوى والحد من انتقال الفيروس والحد من انتشار مرض كوفيد-19 مع مراعاة مخاطر العلاج الذاتي.

الكلمات المفتاحية:

كوفيد-19، علم الفيروسات، علم الأوبئة، الكيمياء الحيوية، الاستراتيجيات، العلاج الدوائي، المرضى، إعادة التوضع، العدوى، التجارب السريرية، هيدروكسي كلوروكين وأزيثروميسين، معدل الفعالية، يستهدف، الأعضاء والخلايا، الظهارة السنخية، خلايا الدم الحمراء، الخلايا البطانية، خلايا الكلى، الخلايا العصبية، فافيبيرافير، ريمدزيفير، أرابيدول، لوبينفير / ريتونافير.

Sommaire

Introduction :	14
Chapitre 1: Introduction générale	15
1.1 Le Coronavirus (SARS-Cov-2)	16
1.1.1 Historique	16
1.1.2 La composition biochimique	16
1.1.3 Modes de transmission	18
1.1.4 Cycle de réplication	18
CHAPITRE 2 : LES PATHOLOGIES DU COVID-19	20
2.1 Pathologie respiratoire et tempête Cytokinique	21
2.2 COVID-19 attaque la chaîne 1-Beta de l'hémoglobine et capture la porphyrine pour inhiber le métabolisme de l'hème humain	24
2.2.1 Les protéines virales non structurales attaquent l'hème sur la chaîne bêta de l'hémoglobine	25
2.2.2 Les protéines non structurales qui se lient au Porphyrine	25
2.2.3 Les protéines structurales qui se lient au Porphyrine	26
2.3 Contribution des Monocytes hyper-activées à l'hyper-coagulation dans la maladie du Covid-19	27
2.3.1 Les phospholipides oxydés stimulent l'inflammation et la coagulation sanguine	28
2.4 Covid-19 et la Pathologie rénale	29
2.4.1 Mécanismes des lésions rénales aiguës (LRA)	29
2.5 Le virus de la COVID-19 cible le Système nerveux central	30
2.6 Mal nutrition et le COVID-19	31
2.6.1 Les incapacités des personnes malnutries lors des infections	30
2.6.2 Soins nutritionnels dans COVID-19	31
CHAPITRE 3 : METHODES DE DEPSTAGE	33
3.1 Test moléculaire par RT PCR	34
3.1.1 La détection	34
3.2 Test sérologique avec le Rapide Test	35
3.2.1 Le principe de fonctionnement	35
3.3 Détection du SARS-CoV-2 par CRISPR-Cas12	36
3.3.1 Principe de fonctionnement et détection	36
3.3.2 Interprétation des résultats	37
CHAPITRE 4 : LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES D'URGENCE	38
4.1 Oxygénothérapie	39
4.1.1 Objectif :	39
4.2 Ventilation mécanique	39

4.2.1	Objectifs : Ventilation protectrice	39
4.2.2	Intubation :	39
4.2.3	Mode ventilatoire :	39
4.2.4	Volume courant (VC) : VC = 6 ml/kg de poids idéal :	39
4.2.5	Fréquence respiratoire (FR) :	40
4.2.6	Pression Expiratoire Positive (PEP) :	40
4.2.7	Décubitus ventral (DV) :	40
4.2.8	ECMO (extra-corporelle membrane oxygénation) :	40
4.3	Traitement associé	40
4.4	Traitements des patients avec des Anticoagulants :	41
4.4.1	Surveillance de l'hémostase des patients hospitalisés avec Covid-19	41
4.4.2	Doses et modes d'administration selon les cas :	42
4.4.2.1	En cas de risque thrombotique intermédiaire :	42
4.4.2.2	En cas de risque thrombotique élevé :	42
4.4.2.3	En cas de risque thrombotique très élevé :	42
4.4.2.4	Chez tous les patients obèses :	42
4.4.2.5	Chez les patients traités par une posologie d'HBPM supérieure à la dose prophylactique Standard :	42
4.5	Possibilité d'injection de l'hémoglobine d'Arenicola marina aux patients en réanimation :	43
4.5.1	Structure et fonction de l'hémoglobine d'Arenicola marina	44
4.5.2	Doses et mode d'administration :	45
CHAPITRE 5 : DIFFERENTES STRATEGIES ET PROTOCOLES POUR TRAITER LA COVID-19		46
5.1	L'Hydroxychloroquine + Azithromycine	47
5.1.1	Modes d'action	47
5.1.1.1	Inhibition de l'endocytose et Alcalinisation des Lysosomes	48
5.1.1.2	Le rôle du Zinc dans l'inhibition du RdRp	48
5.1.1.3	Inhibition de transcription virale en se liant aux nucléotides Uracil et Adénine	49
5.1.2	Doses et mode d'administration :	49
5.1.3	Contre-indications	49
5.2	Le Remdesivir	50
5.2.1	Mode d'action	51
5.2.2	Doses et mode d'administration	51
5.2.3	Contre-indications	51
5.2.4	Toxicité	51
5.3	Lopinavir/Ritonavir	52
5.3.1	Mode d'action	52
5.3.2	Doses et mode d'administration	52
5.3.3	Contre-indications	52
5.4	Le Favipiravir	53
5.4.1	Mode d'action	53
5.4.2	Doses et mode d'administration	53
5.4.3	Contre-Indications	53
5.5	Le mésylate de Nafamostat	53
5.5.1	Mode d'action	54
5.5.2	Doses et mode d'administration	54
5.5.3	Toxicité et Contre-indications	54
		54

5.6	Arbidol (Umifenovir)	55
5.6.1	Mode d'action	55
5.6.2	Doses et mode d'administration :	55
5.6.3	Contre-indications	
CHAPITRE 6 : RESULTATS CLINIQUES DE L'EFFICACITE DES DIFFERENTS PROTOCOLES		56
6.1	Hydroxychloroquine + Azithromycin	57
6.1.1	Résultats	57
6.1.2	Discussion	58
6.2	Remdesivir	59
6.2.1	Résultats	59
6.2.2	Discussion	61
6.3	Lopinavir Ritonavir	61
6.3.1	Méthodes	61
6.3.2	Résultat	62
6.3.3	Discussion	62
6.4	Arbidol combiné aux Lopinavir/ritonavir	63
6.4.1	Résultats	63
6.4.2	Discussion	64
6.5	Favipiravir	65
6.5.1	Résultats	65
6.5.2	Discussion	65
CONCLUSION		68
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		70

Liste des figures

Figure 1 : Schéma simplifié qui représente le SARS-Cov-2 et ses principaux constituants.	16
Figure 2 : La structure génomique et l'arbre phylogénétique des coronavirus. A, L'arbre phylogénétique des CoVs représentatifs, avec le nCoV newcoronavirus 2019 surligné en rouge. B, Structure génomique de quatre genres de coronavirus. Pp1a et pp1b représentent les deux longpolypeptides qui sont transformés en 16 protéines non structurales. S, E, M et N indiquent les quatre protéines structurales spike, enveloppe, membrane et nucléocapside. 2019 nCoV, nouveau coronavirus 2019 ; CoVs, coronavirus; HE, hémagglutinine estérase. Noms viraux : HKU, corona viruses identified by Hong Kong University; HCoV, human coronavirus; IBV, infectious bronchitis virus; MHV, murine hepatitis virus; TGEV, transmissible gastroenteritis virus	17
Figure 3 : Cycle de réplication virale dans les cellules eucaryotes. Le virus se lie à un récepteur à la surface des cellules (ACE2 pour le SRAS-CoV et le SRAS-Cov-2; DPP4 pour le MERS-CoV et le SARS-Cov 2)	19
Figure 1 : Montrant d'une façon générale une réaction immunitaire dans des conditions physiologiques et pathologiques lors de l'infection par le SARS-Cov 2	19
Figure 2 : la réplication virale active et la libération du virus provoquent la pyroptose de la cellule hôte et libèrent des schémas moléculaires associés à l'adamage, y compris l'ATP, les acides nucléiques et les oligomères ASC.	22
Figure 3 : Lorsque le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) infecte les cellules exprimant les récepteurs de surface angiotensine- conversion de l'enzyme 2 (ACE2) et TMPRSS2, la réplication active et la libération du virus provoquent la pyroptose de la cellule hôte et libèrent des schémas moléculaires associés à l'adamage, y compris l'ATP, les acides nucléiques et les oligomères ASC	22
Figure 4 : Réponse immunitaire dysfonctionnelle, Infiltration excessive de monocytes, de macrophages et de lymphocytes T, Tempête de cytokines systémiques, Œdème pulmonaire et pneumonie, Inflammation généralisée et lésions multi-organes	23
Figure 5 : Le SRAS-CoV-2 se reproduit dans les cellules épithéliales alvéolaires	23
Figure 6 : Protéine Les Protéine virales non structurales l'hémoglobine : nsp16-nsp10 attaque l'hémoglobine oxydée.	24
Figure 7 : Contribution possible des monocytes hyperactives à la coagulation dans la COVID-19	27
Figure 8 : Un modèle des rôles des phospholipides oxydés dans le développement de l'athérosclérose	27
Figure 9 : Mécanismes des lésions rénales aiguës (IRA) au cours du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2.	29
Figure 10 : Distribution tissulaire des récepteurs ACE2 chez les humains. La viremie (A) dissémine le virus de la COVID-19 dans tout le corps par la circulation sanguine (B). Le neurotropisme peut se produire par la circulation et/ou une voie transcribiale nasale supérieure qui permet à la COVID-19 d'atteindre le cerveau (C) et de se lier et d'interagir avec les récepteurs ACE2 (D, bleu). La COVID-19 s'amarre à l'ACE2 par l'intermédiaire de la protéine de pointe (D, pointes dorées). Les poumons, le cœur, les reins, les intestins, le cerveau et les testicules sont bien connus pour exprimer les récepteurs ACE2 et sont des cibles possibles de la COVID-19	29
Figure 11 : La virulence du SRAS-Cov-2 et l'état malnutritionnel de l'hôte humain: dysfonctions immunitaires en hyponutrition et hypernutrition	32
Figure 1 : Schéma de la RT-PCR montrant que l'ARN isolé des cellules ou des tissus est utilisé comme substrat dans la transcription inverse pour la synthèse de l'ADNc qui servira de modèle pour l'amplification par PCR	34
Figure 2 : Détection de la présence de l'ADN viral par la fluorescence de SYBR Green	34
Figure 3 : Illustration schématique du test d'anticorps combiné SARS CoV 2 IgM IgG,	36
Figure 4 : Illustration schématique du test d'anticorps combiné SARS CoV 2 IgM IgG. B : une illustration des différents résultats des tests ; C, ligne de commande ; G, ligne d'IgG ; M, ligne d'IgM. IgG, immunoglobuline G; IgM, immunoglobuline M	36
Figure 5 : Le CRISPR-Cas12-based test pour la détection du SARS-CoV-2. d : Schéma du flux de travail du DÉTECTEUR SARS-CoV-2. L'extraction conventionnelle de l'ARN peut être utilisée comme entrée dans DETECTR (préamplification de LAMP et détection basée sur Cas12 pour le gène E, le gène N et la RNase P), qui est visualisée par un lecteur fluorescent ou bande de flux latérale	37

Figure 6 : Le CRISPR–Cas12-based test pour la détection du SARS-CoV-2 : e, analyse de bande de débit latérale. Un résultat positif nécessite la détection d’au moins une des deux cibles du gène viral du SRAS-CoV-2 (gène N ou gène E, comme indiqué dans la matrice d’interprétation). CQ, contrôle de la qualité	37
Figure 1 : A gauche : Arenicola marina. A droite : Galerie de Arenicola marina	43
Figure 2 : Extraction de l’hémoglobine d’Arenicola marina purifiée et présentée sous différentes formes galéniques de conservation 1 : Sous forme liquide dans une poche prête à l’emploi 2 : Sous forme lyophilisée 3 : Sous forme de solution après ajout d’eau ppi dans un lyophilisat.	43
Figure 3 : Modèle de l’HBL-Hb de A. marina. A gauche : Vue de dessus de l’HBL-Hb. Chaque hexagone est composé de six dodécamères, chacun constitué d’un trimère (triangle en vert, rose ou violet) et de neuf monomères (cercle en vert clair). Les linkers apparaissent dans la partie centrale (Cercle mauve). A droite : Représentation d’un dodécamère.	42
Figure 1 : Mécanisme potentiel par lequel la chloroquine exerce des effets thérapeutiques contre le COVID-19. Le mécanisme proposé consiste à supprimer le PICALM induit par la chloroquine, ce qui empêche l’absorption par endocytose du SRAS-Cov-2.	47
Figure 2 : Schéma simplifié montrant la fonction Ionophore de l’Hydroxychloroquine	48
Figure 3 : schéma qui représente le mode d’action de HCQ en se liant aux nucléotides de l’ARN viral.	48
Figure 4 : La forme Prodrug (inactive) et la forme active de Remdesivir (GS-441524)	49
Figure 5 : Modèle d’incorporation de Remdesivir en 2019-nCoV nsp12	50
Figure 6 : Structures chimiques du Lopinavir et le Ritonavir	51
Figure 7 : Représentation de COVID-19 Mpro avec inhibiteurs antiviraux, Lopinavir.	51
Figure 8 : Métabolisation et activation, élimination du Favipiravir	53
Figure 9 : Mécanisme d’action du Favipiravir (T-705) contre le virus.	51
Figure 10 : Mécanisme d’action du Nafamostat.	54
Figure 11 : Structure et métabolisation d’activation de l’Arbidol	54
Figure 12 : Site de liaison d’Arbidol sur la glycoprotéine de l’épi SRAS-Cov-2. (A) Structure moléculaire bidimensionnelle d’Arbidol. (B) Vue de côté et vue d’ensemble de la structure tridimensionnelle d’Arbidol en complexe avec glycoprotéine transitoire SARS-Cov-2 (modèle de surface). (C) Région de liaison Arbidol dans la glycoprotéine transitoire SARS-Cov-2 (vue de dessus). (D) Modèle de caricature montrant le site de liaison Arbidol et les résidus latéraux clés de la chaîne (étiquetés en conséquence) de glycoprotéine de SARS-Cov-2 impliquée dans l’interaction avec Arbidol (orange).	55
Figure 1 : Pourcentage de patients ayant reçu des échantillons nasopharyngés positifs à la PCR, de l’inclusion au jour6 après l’inclusion chez les patients atteints de COVID-19 traités à l’hydroxychloroquine seulement, chez les patients atteints de COVID-19 traités à l’hydroxychloroquine et à l’azithromycine combinée et chez les patients témoins atteints de COVID-19.	58
Figure 2 : État du soutien en oxygène de départ et après le traitement.	59
Figure 3 : Changements de l’état de soutien à l’oxygène par rapport à l’état de référence chez les patients individuels.	60
Figure 4 : Temps d’amélioration clinique.	62
Figure 5 : Tests d’écouvillonnage nasopharyngé de l’acide nucléique du SRAS-CoV-2 par RT-PCR entre deux groupes. Note : C désigne le groupe mixte; M désigne le groupe monothérapie.	62
Figure 6 : Courbes de survie de Kaplan-Meier pour la durée jusqu’à la clairance virale pour les deux types de traitement antiviral (P < 0,001).	65
Figure 7 : Temps d’excrétion virale et amélioration de la tomodensitométrie thoracique le jour 14 après le traitement.	65

Liste des tableaux

Tableau 1 : Ce tableau qui montre la proportion de patients ayant une guérison virologique (PCR nasopharyngée négative) par jour, chez les patients ayant reçu de l’hydroxychloroquine seulement dans le cadre de la COVID-19, chez les patients ayant reçu de l’hydroxychloroquine et de l’azithromycine en association, et chez les patients témoins ayant reçu de la COVID-19.	57
--	----

Liste des abréviations

TNF-α	Facteur Nécrose Tumorale alpha
IL-6	Interleukine 6
IL-1β	Interleukine 1 Beta
MCP1	Monocyte Chemoattractant Protéine 1
ACE2	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2
FSGS	Glomérulosclérose Segmentaire Focale
RAAS	Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
PEP	Pression Terminale Positive
USI	Unité de Soins Intensifs
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus
FDA	Food and Drug Administration
ARN	Acide Ribo Nucléique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe
HIV	Human Immunodeficiency Viruses
HCV	Hepatitis C Virus
ADN	Acide Desoxyribo Nucléique
ORF	Open Reading Frame
Pp	Polyprotéine
NSP	Non-Structural proteins
HE	Hémagglutinine estérase
HKU	Hong Kong University
HCoV	Human CoronaVirus
IBV	Infectious Bronchitis Virus
MHV	Murine Hepatitis Virus
TGEV	Transmissible Gastroenteritis Virus
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
DPP4	Dipeptidyl Peptidase-4
pH	potentiel d'Hydrogène
Rdrp	RNA dépendant RNA polymerase
ARNm	Acide Ribo Nucléique Messenger
ERGIC	Compartiment Intermédiaire du Réticulum Endoplasmique-Golgi
CCL	Chimiokine Ligand
CXC	Chemokine receptors
CXCL	C-X-C motif chemokine Ligand
MNP	MonoNucléaires Phagocytes
ATP	Adenosine ThriPhosphate
ASC	Adipose derived Stroma/stem Cells
TMPRSS2	Transmembrane Protease Serine Subfamily Member 2
FT	Facteur Tissulaire
TFPI	Tissu factor Protein inhibitor
Oxpls	Phospholipides Oxydés
TLR	Toll-like récepteurs
TRAF	Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor
NF-κB	Nuclear Nactor-kappa B
AVC	Accident Vasculaire cérébrale
CD	Cluster of Differentiation

USI	Unités de Soins Intensifs
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
DETECTER	DNA Endonuclease-Targeted CRISPR Trans Reporter
IVT	Transcribes In Vitro
RT-LAMP	Reverse Transcription Loop-mediated isothermal Amplification
CQ	Contrôle Qualité
VAC	Ventilation Assistée-Contrôlée
VC	Volume Courant
FR	Fréquence Respiratoire
PEP	Pression Expiratoire Positive
ECMO	Extra-Corporelle Membrane Oxygénation
HBPM	Héparine Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
GIHP	Groupe Intérêt Hémostase Périopératoire
GFHT	Groupe Français Hémostase Thrombose
TQ	Time Quick
TCA	Temps de Céphaline Activée
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
Clcr	Clairance Créatinine
ESB	Encéphalopathie Spongiforme Bovine
SIDA	Syndrome Immuno Deficienne
HBL-Hb	Hexagonal Bilayer Hemoglobin
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
PICALM	PhosphatidylInositol-binding Clathrin Assembly protein
HCQ	Hydroxychloroquine
EBOV	Ebola Virus
GFR	Glomerular Filtration Rate
IV	Intra Veineuse
CYP3A	Cytochrome P450, Family 3, Subfamily A
CE50	Concentration Efficace médiane
AO	Aldéhyde Oxydase
RTP	Ribosyl ThriPhosphate
RMP	Ribosyl MonoPhosphate
NIPPV	Ventilation à Pression Positive Non Invasive
IC	Intervalle de Confiance
PLV/r	Lopinavir/ritonavir
FPV	Favipiravir
IQR	Interquartile Range
RPC	Republique Populaire de Chine
CT	Clairance Time

Introduction :

La pandémie de coronavirus (COVID-19) s'est propagée de façon très rapide pour couvrir 210 pays et territoires à travers le monde et est causée par un syndrome respiratoire aigu sévère. coronavirus2 (SARS-CoV-2) a commencé à Wuhan, en Chine, en décembre 2019. L'agent provoquant l'infection a été rapidement détecté comme étant un coronavirus *bêta*; d'abord nommé nouveau coronavirus (2019-nCoV). Il provenait probablement de coronavirus dérivés de chauves-souris qui se sont propagés via un hôte mammifère intermédiaire inconnu aux humains. Le génome viral du SARS-CoV-2 a été rapidement séquencé pour permettre des tests diagnostiques, un suivi épidémiologique et le développement de stratégies préventives et thérapeutiques [1].

L'insuffisance respiratoire était évidemment la principale cause de décès dans les pandémies virales précédentes, de la grippe espagnole en 1918 au MERS-CoV en 2012, c'est également le cas dans le nouveau COVID-19. Cependant, il n'existe actuellement aucune preuve à l'appui en dehors de petites études ou séries de cas. Les cas graves de COVID-19 peuvent nécessiter une ventilation assistée par diverses modalités. Un nombre élevé de cas graves (en particulier les personnes âgées) peut évoluer vers une lésion pulmonaire sévère aiguë et/ou une défaillance d'organes multiples en raison d'une réponse immunitaire dérangée ou d'une «tempête de cytokines»; dont le traitement peut impliquer des immunomodulateurs. Outre le traitement conventionnel, la thérapie antivirale (médicaments classiques et nouveaux réutilisés) peut raccourcir l'évolution de la maladie et améliorer le résultat. Bien que plusieurs médicaments et agents expérimentaux approuvés aient montré une activité antivirale contre le SARS-CoV-2 in vitro, il n'existe actuellement aucun traitement antiviral d'une efficacité prouvée dans le traitement des patients gravement malades atteints du COVID-19 [2].

Les progrès significatifs et continus de l'analyse computationnelle ont grandement servi l'étude des aspects épidémiologiques du COVID-19 comme la collecte, la compilation et la diffusion de données. En parallèle, les progrès de la technologie moléculaire et la disponibilité de la base de données du génome viral ont permis l'identification du virus et ses mutations. Une approche importante de la découverte de médicaments consiste à cribler des bibliothèques chimiques, y compris un grand nombre de molécules disponibles ou de bases de données de signature transcriptionnelle dans diverses lignées cellulaires. Des études en cours

sont menées pour valider ces molécules en tant que thérapies potentielles. D'autre part, plusieurs produits sont apparus sur le marché avec de fortes allégations d'efficacité contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Certains constituent un risque pour la santé des patients, par ex. produits à base de dioxyde de chlore, connus sous le nom de «Miracle Mineral Solution», contre lesquels la FDA1 a mis en garde.

Les stratégies générales pour le traitement COVID-19 comprennent 1) le ciblage des enzymes clés du SARSCoV-2, interférant ainsi avec le cycle viral à l'intérieur de la cellule hôte, en utilisant des médicaments antiviraux réutilisés précédemment testés pour d'autres coronavirus comme le SARS-CoV et le MERS-CoV et autres infections virales à ARN, par ex. HIV et HCV. D'autres agents anti-infectieux sont également proposés. De plus, les cibles sur la surface de la cellule hôte peuvent représenter une thérapie potentielle par COVID-19 inhibant l'entrée du virus. 2) Immunomodulation, en utilisant des immunoglobulines et des interférons non spécifiques, ou des agents spécifiques, par ex. les inhibiteurs de la tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux. L'immunomodulation est particulièrement nécessaire au début de la maladie pour renforcer l'immunité antivirale, ainsi que dans les cas graves où la réponse immunitaire incontrôlée peut entraîner des lésions pulmonaires aiguës et d'autres lésions organiques [3].

Dans ce travail qui est sous forme d'enquête de recherches sur le Béta Coronavirus causant la Covid-19 nous avons rassemblé des données concernant le virus en question et les pathologies qu'il provoque ainsi que les traitements proposés par la communauté scientifique a base de molécules déjà existantes sur le marché (Repositioning) et en fin leurs taux d'efficacités.

Chapitre 1:
Introduction générale

Chapitre 1 : Introduction générale

1.1 Le Coronavirus (SARS-Cov-2)

Les coronavirus (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae), ces virus tirent leur nom de leur halo en forme de couronne. Ce sont des virus enveloppés et sphériques de 100 à 160 nm de diamètre, contenant un génome à ARN simple brin positif de 27 à 32 kilo paire de bases [4].

Leurs découverts au cours des années 1960, les coronavirus appartiennent à l'ordre des Nidovirales et plus particulièrement à la famille des Coronaviridae. Ces virus sont retrouvés majoritairement chez les oiseaux et les mammifères. Cette famille est composée de quatre genres: les Alpha-, Beta-, Gamma- et Delta-coronavirus, le SARS-Cov-2 est un Béta-Coronavirus [4].

Le coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, francisé en SRAS-CoV-2 (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère), initialement 2019-nCoV puis "SARS-CoV-2 isolate Wuhan-Hu-1 genome". Le SARS-CoV-2 utilise une ARN polymérase ARN dépendante pour la réplication de son génome et la transcription de ses gènes Ce virus est responsable de la maladie Covid-19 ("Co" : corona, "vi" : virus, "d" : disease, "19" : 2019) [4].

1.1.1 Historique

Un marché de fruits de mer de la ville de Wuhan semble être l'épicentre de cette nouvelle épidémie. Les premiers cas de COVID-19 ont en effet tous été identifiés chez des personnes ayant fréquenté ce marché dans les jours qui ont précédé l'apparition des signes de leur infection. Les autorités prennent rapidement la décision de sa fermeture. Dans ce type de marchés, très nombreux en Chine, tous types d'animaux, vivants ou morts, y sont exposés, permettant une forte promiscuité entre les espèces, un facteur favorable à la transmission des agents pathogènes entre les animaux. Néanmoins, encore aujourd'hui, l'origine du virus n'a pas été clairement identifiée, mais l'origine zoonotique est très fortement suspectée : le virus le plus proche du SARS-CoV-2 identifié à ce jour est un virus de chauve-souris qui présente une similarité de génome de 98 % environ, et le pangolin est soupçonné d'être l'hôte intermédiaire.

Chapitre 1 : Introduction générale

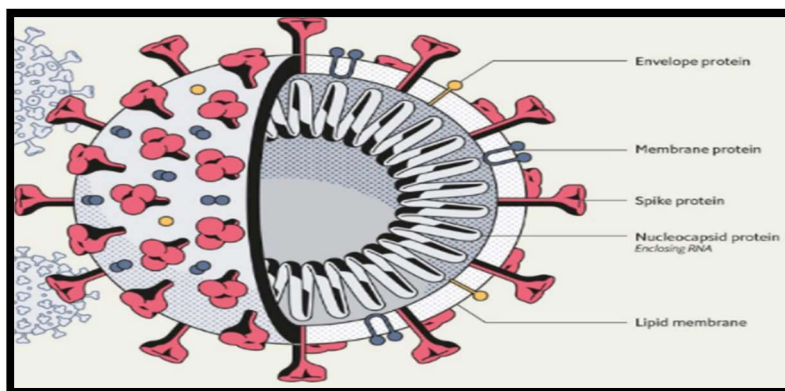


Figure 1 : Schéma simplifié qui représente le SARS-Cov-2 et ses principaux constituants.

Le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe l'épidémie due au Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) comme urgence de santé publique. Cette épidémie vient en effet de prendre les proportions d'une pandémie [5].

La pathologie virale, liée à ce Corona Virus, est décrite en Chine pour la première fois en décembre 2019 et est nommée COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Rapidement, cette maladie alimente un intérêt massif et légitime, notamment pour connaître les mécanismes moléculaires utilisés par ce nouveau coronavirus. Les conséquences cliniques sont multiples et variables: un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui peut être associé à une défaillance multiviscérale avec lésions myocardiques, rénales, entériques et hépatiques, entraînant éventuellement la mort, particulièrement chez des patients âgés présentant des comorbidités [6].

1.1.2 La composition biochimique

Les coronavirus sont des virus à ARN simple brin positif enveloppés. Ils ont la particularité de posséder le plus long génome à ARN parmi les virus à ARN, constitué de 27 000 à 32 000 bases (soit un génome 100 000 fois plus petit que le génome humain). Ce génome est coiffé en 5' et polyadénylé en 3'. Les coronavirus sont des virus sphériques, d'environ 100 nm, enveloppés d'une bicouche lipidique dans laquelle sont ancrées différentes protéines. Tout comme l'ADN génomique présent dans le noyau de chacune de nos cellules, l'ARN génomique des coronavirus porte l'information génétique indispensable à la production de nouveaux virions. Plus d'une dizaine de cadres de lecture (en anglais open reading frame, ORF) constituent le génome viral. Deux ORF dénommées ORF1a et ORF1b, constituant les deux tiers de ce génome, codent 2 polyprotéines, pp1a et pp1ab. Ces deux ORF présentent un unique codon d'initiation et de terminaison. Elles ne constituent par conséquent qu'un seul et unique cadre de lecture. La biosynthèse des deux polyprotéines est rendue

Chapitre 1 : Introduction générale

possible grâce à un décalage du cadre de lecture causé par une structure secondaire particulière de l'ARN génomique, un pseudo-nœud, qui provoque le retour en arrière d'une base sur le ribosome. Pp1a et pp1ab sont les précurseurs de 15 à 16 protéines, dites non-structurales, que l'on nomme nsp (non-structural proteins), qui seront produites par auto-clivage des deux précurseurs.

Les protéines ainsi produites s'assemblent ensuite entre elles pour former le complexe réplicase-transcriptase indispensable à la réplication et à la transcription de l'ARN génomique viral lors de l'infection. Chacune des protéines nsp possède une activité précise : nsp12 est ainsi responsable de l'activité polymérase dépendante de l'ARN et nsp14, de l'activité de relecture, permettant de corriger de potentielles erreurs insérées lors de la synthèse d'un nouveau brin d'ARN viral. Le tiers restant du génome code quatre protéines structurales: S, E, M et N. Certains coronavirus en possèdent une cinquième :

L'hémagglutinine estérase (HE). Des gènes codant des protéines « accessoires » (nommés ORF3, ORF4, etc.), en nombre variable, sont également insérés entre les gènes codant les protéines structurales [7].

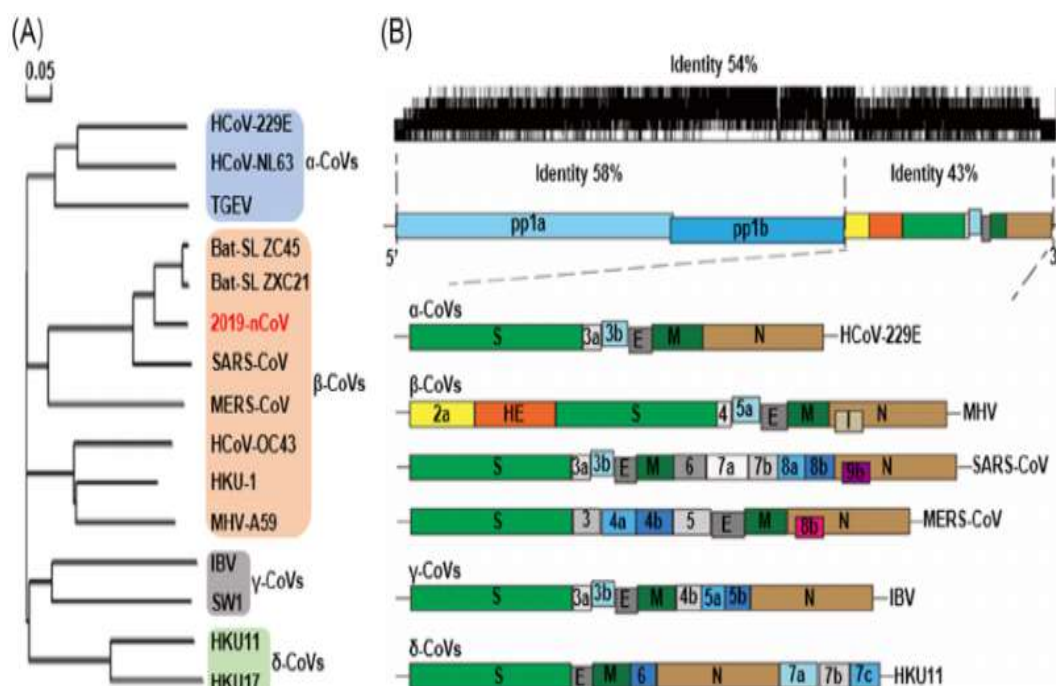


Figure 2 : La structure génomique et l'arbre phylogénétique des coronavirus. A, L'arbre phylogénétique des CoVs représentatifs, avec le nCoV newcoronavirus 2019 surligné en rouge. B, Structure génomique de quatre genres de coronavirus. Pp1a et pp1b représentent les deux longpolypeptides qui sont transformés en 16 protéines non structurales. S, E, M et N indiquent les quatre protéines structurales spike, enveloppe, membrane et nucléocapside. 2019 nCoV, nouveau coronavirus 2019 ; CoVs, coronavirus; HE, hémagglutinine estérase. Noms viraux : HKU, corona virus identified by Hong Kong University; HCoV, human coronavirus; IBV, infectious bronchitis virus; MHV, murine hepatitis virus; TGEV, transmissible gastroenteritis virus [8].

Chapitre 1 : Introduction générale

1.1.3 Modes de transmission

La propagation de personne à personne est le principal mode de transmission du SRAS-Cov-2. Elle a lieu essentiellement par le biais de gouttelettes produites lorsqu'on tousse, éternue ou parle. Une personne peut être infectée si ces gouttelettes rentrent directement en contact avec ses muqueuses ou si elle touche une surface infectée, puis touche ses yeux, son nez ou sa bouche. Le virus pouvant aussi être retrouvé dans les selles et la conjonctive, ces modes de transmission ne sont pas exclus mais restent probablement rares [9]. Pour le secteur médical, les infections par frottis ou aérosols (microgouttelettes de moins de 5 micromètres qui peuvent apparaître au cours de certaines procédures comme les procédures dentaires, la bronchoscopie et certaines techniques chirurgicales) ne sont pas non plus exclues mais nous n'avons actuellement aucune preuve qu'elles existent. Enfin, les scientifiques n'ont pas encore pu déterminer si une transmission mère-enfant est possible au cours la grossesse [10]. Jusqu'à présent, aucun des nourrissons évalués à la naissance n'était positif au test de référence du Covid-19 (RT-PCR basée sur la recherche du génome du virus). Certains possédaient toutefois des anticorps qui auraient très bien pu passer la barrière du placenta si la mère était infectée au cours de sa grossesse [9].

1.1.4 Cycle de réplication

Le virus se lie dans les cellules eucaryotes à un récepteur de surface cellulaire (ACE2 pour le SRAS-Cov et le SARS-Cov-2; DPP4 pour le MERS-Cov), et la fusion du virion et de la membrane cellulaire se produit à la surface cellulaire ou à l'intérieur des endosomes, selon le virus. La fusion est déclenchée par un faible pH, conduisant à la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme. Le génome viral est traduit pour produire des protéines 1a et 1ab (cette dernière par recodage ribosomal traduction ou ribosomal frameshift [11]).

Ces polyprotéines (pp1a et pp1ab) sont clivées en 16 protéines effectrices non structurales (les nsp) par 3CLpro et Plpro, ce qui leur permet de former le complexe de réplication avec la polymérase d'ARN dépendante de l'ARN (Rdrp), qui synthétise un modèle de brin négatif d'ARN pleine longueur [12], les protéines qui remodelent les membranes cellulaires pour former des structures qui sont utilisées comme sites de synthèse d'ARN viral, enzymes qui catalysent plusieurs étapes dans la synthèse de la structure de la calotte 5-terminale de l'ARNm, et une exonucléase impliquée dans la relecture lors de la réplication du génome. Les autres protéines virales sont codées par un ensemble imbriqué d'ARNm qui partage une séquence de leader commune (5' UTR) à l'extrémité de 5'. La synthèse discontinue d'ARN se

Chapitre 1 : Introduction générale

produit pendant la synthèse du brin négatif d'ARN. La plus grande partie du brin positif n'est pas copiée, probablement parce qu'il se desserre lorsque la polymérase complète la synthèse jusqu'à 5' UTR. Les ARN négatifs résultants, avec des séquences UTR de 3 pi aux extrémités, sont ensuite copiés pour former des micros ARNms [11].

Ces micros ARNms sont traduits pour former les protéines structurales et non structurales. Les protéines M, S et E attachées à la membrane sont insérées dans la lumière du réticulum endoplasmique, puis se déplacent vers le site d'assemblage viral, le compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique-Golgi (ERGIC). Les ARN à brin négatif pleine longueur sont produits, et ceux-ci servent de modèles pour la synthèse des ARN à brin positif pleine longueur, qui sont ensuite encapsulés par la protéine N. Les bourgeons nucléocapsiques dans l'ERGIC, acquérant une membrane qui contient les protéines S, E et M. Les particules virales sont transportées à la membrane plasmique dans des vésicules à paroi lisse et libérées de la cellule par exocytose lorsque la vésicule porteuse fusionne avec la membrane plasmique [11]. Enfin, les virions matures du SRAS-Cov-2 sont exocytosés et libérés de la cellule hôte dans l'environnement environnant pour répéter le cycle infectieux [12].

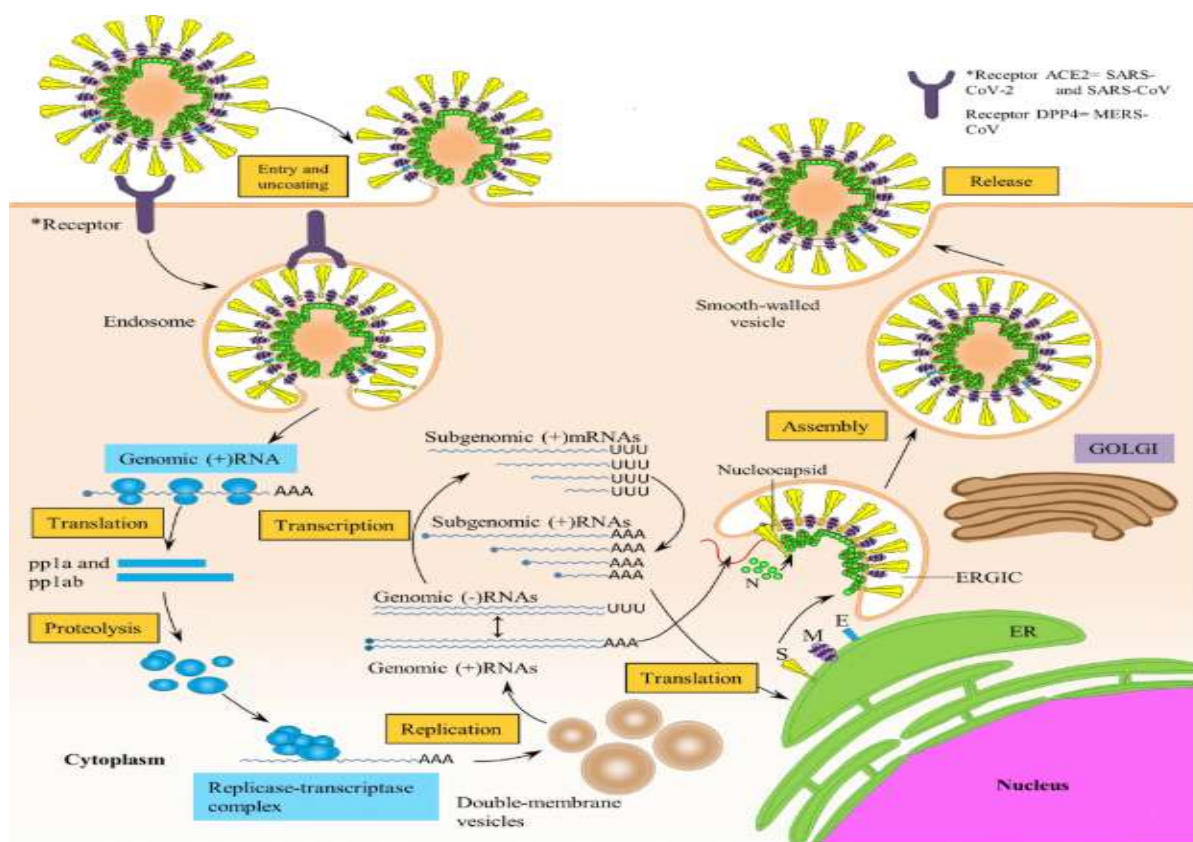


Figure 3 : Cycle de réplication virale dans les cellules eucaryotes. Le virus se lie à un récepteur à la surface des cellules (ACE2 pour le SARS-CoV et le SRAS-Cov-2; DPP4 pour le MERS-CoV et le SARS-Cov 2) [11].

Chapitre 2 :
Les pathologies du
Covid-19

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

2.1 Pathologie respiratoire et tempête Cytokinique

Presque tous les patients atteints de COVID-19 présentent une atteinte pulmonaire, comme en témoigne la radiographie pulmonaire, alors que des complications graves ne sont observées que dans un sous-groupe de patients. Bien que les études observationnelles aient fait état d'un âge plus avancé et de la présence de comorbidités comme facteurs de risque d'une sévérité accrue de la maladie chez les patients atteints de COVID-19. Des taux plus élevés de marqueurs inflammatoires dans le sang (y compris la protéine C- réactive, la ferritine et les dimères D-), une augmentation de la ratio des neutrophiles [13] et lymphocytes et une augmentation des taux sériques de plusieurs cytokines inflammatoires et chimiokines. Les profils de cytokine systémique observés chez les patients atteints de COVID-19 sévère présentent des similitudes avec ceux observés dans les syndromes de libération de cytokine, comme le syndrome d'activation des macrophages, avec une production accrue de cytokines telles que l'IL-6, l'IL-7 et le facteur de nécrose tumorale (TNF) et aussi des chimiokines inflammatoires incluant le ligand CC-chemokine 2 (CCL2), CCL3 et CXC-chemokine 10 (CXCL10), ainsi que de la forme soluble de la chaîne α - du récepteur IL-2. Cela a conduit à l'hypothèse que l'activation dysrégulée du compartiment des phagocytes mononucléaires (MNP) contribue à l'hyperinflammation associée au COVID-19 [14].

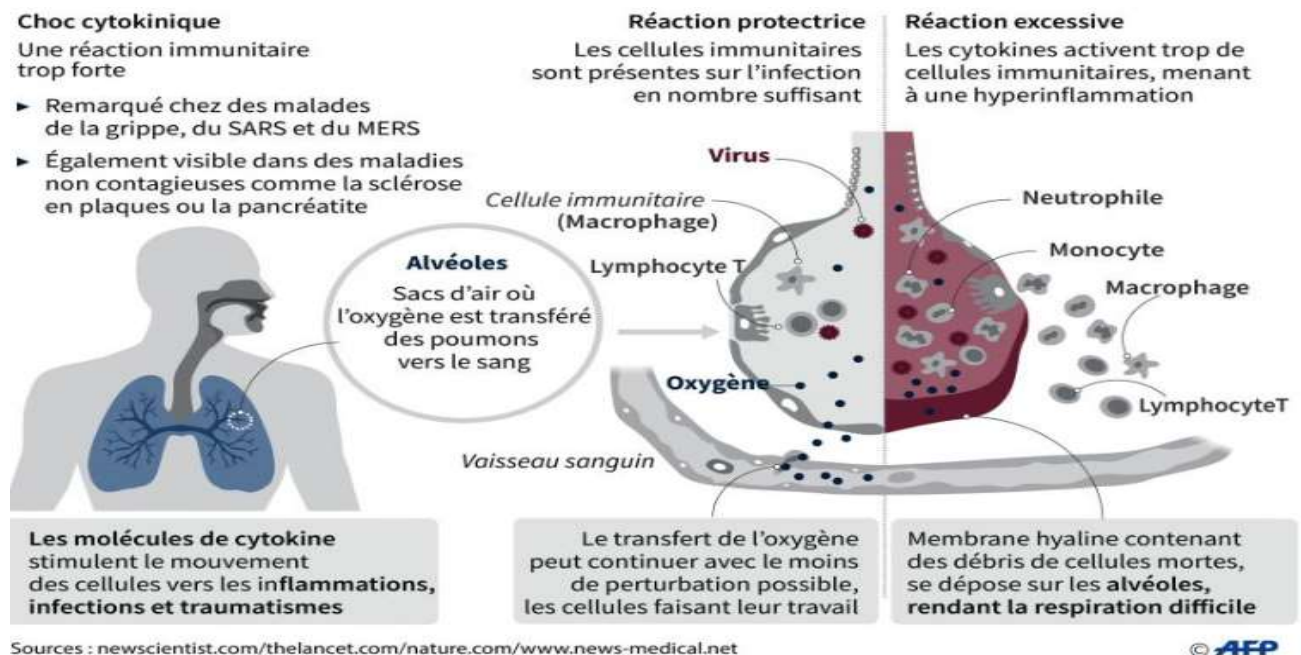


Figure 1 : Montrant d'une façon générale une réaction immunitaire dans des conditions physiologiques et pathologiques lors de l'infection par le SARS-Cov 2 [15].

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

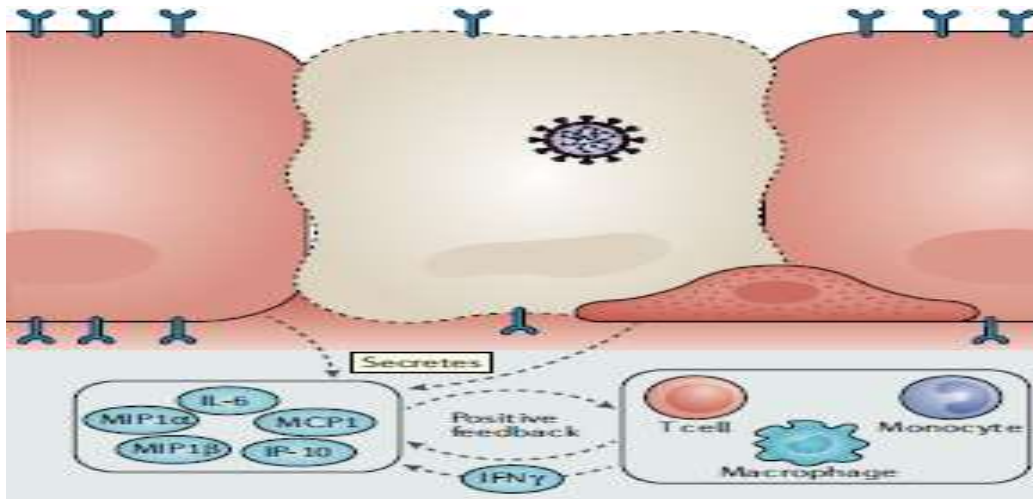


Figure 2 : la réplication virale active et la libération du virus provoquent la pyroptose de la cellule hôte et libèrent des schémas moléculaires associés à l'adage, y compris l'ATP, les acides nucléiques et les oligomères ASC [16].

L'infection par le SARS-Cov-2 et la destruction des cellules pulmonaires déclenchent une réponse immunitaire locale, en recrutant des macrophages et des monocytes qui réagissent à l'infection, libèrent des cytokines et déclenchent des réponses immunitaires adaptatives primaires aux cellules T et B. Dans la plupart des cas, ce processus est capable de résoudre l'infection. Cependant, dans certains cas, une réponse immunitaire dysfonctionnelle se produit, ce qui peut causer une pathologie pulmonaire grave et même systémique [16].

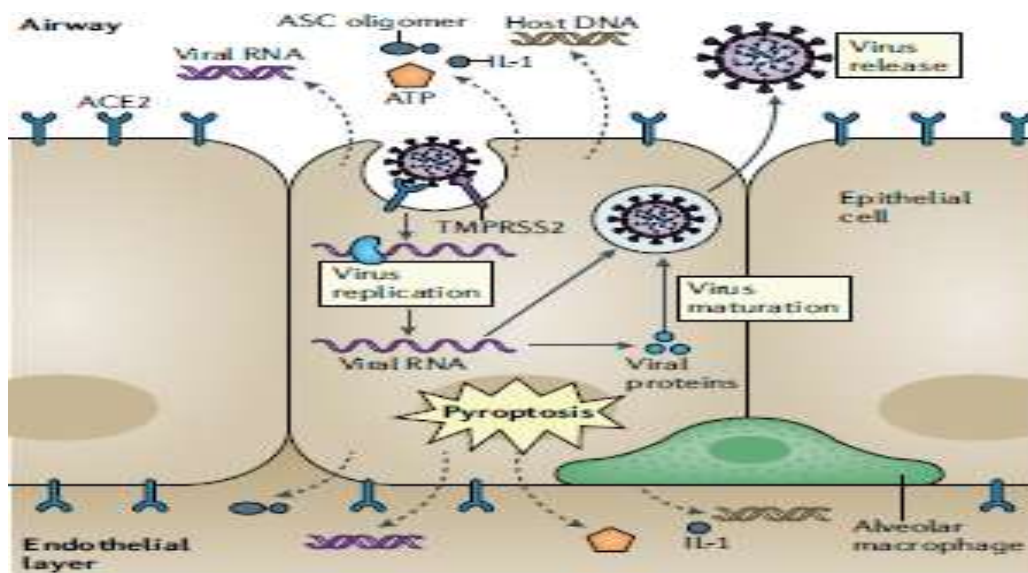


Figure 3 : Lorsque le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) infecte les cellules exprimant les récepteurs de surface angiotensine- conversion de l'enzyme 2 (ACE2) et TMPRSS2, la réplication active et la libération du virus provoquent la pyroptose de la cellule hôte et libèrent des schémas moléculaires associés à l'adage, y compris l'ATP, les acides nucléiques et les oligomères ASC [16].

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

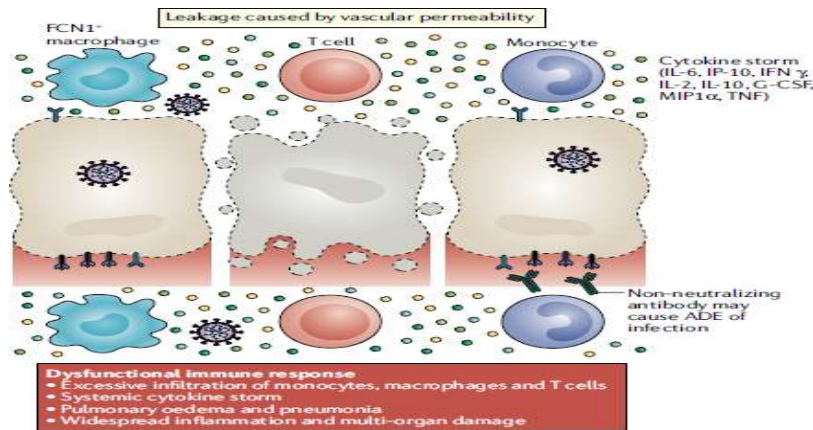


Figure 4 : Réponse immunitaire dysfonctionnelle, Infiltration excessive de monocytes, de macrophages et de lymphocytes T, Tempête de cytokines systémiques, Œdème pulmonaire et pneumonie, Inflammation généralisée et lésions multi-organes [16].

Les dommages dans le poumon par une sécrétion excessive de protéases et d'espèces réactives d'oxygène, en plus des dommages directs résultant du virus. Ensemble, ces effets se traduisent par des dommages alvéolaires diffus, y compris la desquamation des cellules alvéolaires, la formation de la membrane hyaline et l'œdème pulmonaire [17].

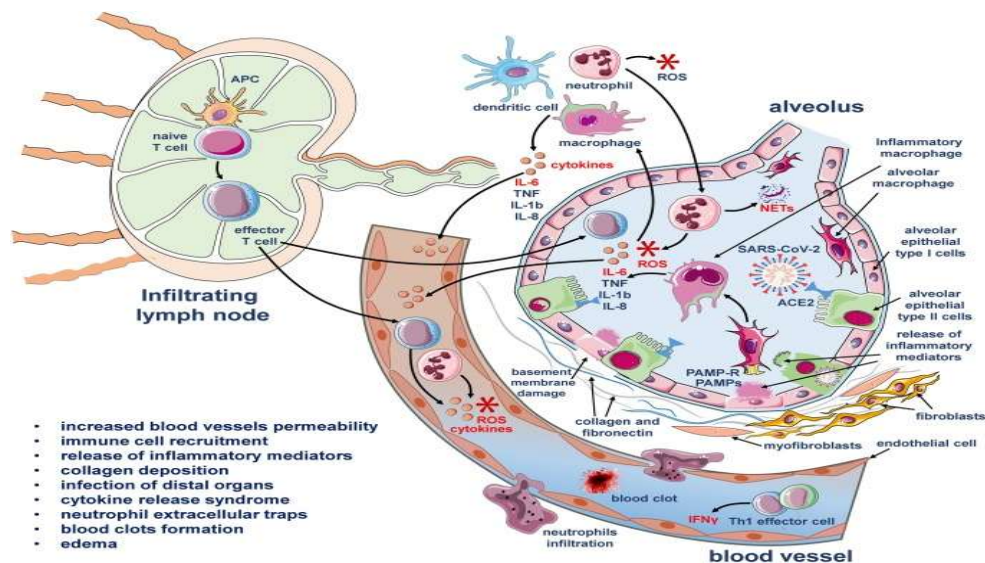


Figure 5 : Le SRAS-CoV-2 se reproduit dans les cellules épithéliales alvéolaires [18].

Une fois les virions libérés, ils peuvent infecter ou sont capturés par des macrophages, des cellules dendritiques et des neutrophiles. Dans le même temps, les cellules épithéliales endommagées produisent des alarmes, qui sont détectées par les cellules épithéliales et myéloïdes voisines. Tous ces événements entraînent la libération de cytokines pro inflammatoires. En raison de la haute perméabilité des vaisseaux pulmonaires dans des conditions inflammatoires, le SRAS-CoV-2 peut inséminer les tissus exprimant l'ACE2 à distance (intestin, rein, pancréas) et déclencher une explosion d'inflammation à des endroits éloignés [18].

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

Cela limite l'efficacité de l'échange de gaz dans le poumon, ce qui entraîne des difficultés respiratoires et une baisse niveaux d'oxygène dans le sang. Le poumon devient également plus vulnérable aux infections secondaires [16].

En plus des dommages locaux, la tempête de cytokine a également des effets d'ondulation à travers le corps. Des niveaux élevés de cytokines comme le TNF peuvent causer un choc septique et une défaillance multi-organes. Cela peut entraîner des dommages myocardiques et une défaillance circulatoire observée chez certains patients [13].

2.2 COVID-19 attaque la chaîne 1-Beta de l'hémoglobine et capture la porphyrine pour inhiber le métabolisme de l'hème humain

Ils ont comparé les rôles biologiques de certaines protéines du nouveau coronavirus, les résultats ont prouvé que certaines protéines virales structurales et non structurales pourraient se lier à la porphyrine et entrent en compétition avec le fer inhibant la fixation du fer et la formation de l'Hème après avoir attaqué l'hème par certaines d'entre eux dissociant ainsi le fer à la porphyrine. La désoxyhémoglobine est plus vulnérable aux attaques virales que l'hémoglobine oxydée. L'attaque provoquera de moins en moins d'hémoglobine qui peut transporter de l'oxygène et du dioxyde de carbone, produisant des symptômes de détresse respiratoire. Cette attaque du virus endommage de nombreux organes et tissus [19].

2.2.1 Les protéines virales non structurales attaquent l'hème sur la chaîne bêta de l'hémoglobine

Le nouveau coronavirus peut cibler l'hémoglobine, attaquer l'hème et acquérir la porphyrine. Afin d'étudier le comportement d'attaque des protéines nsp16-nsp10 (orflab), Orf3a et ORF10. Dans le cas de l'hémoglobine oxydée, nsp16-nsp10 a agi au milieu de la chaîne alpha et bêta et s'est fermé à la chaîne alpha Orf3a a agi au bas de la chaîne bêta. ORF10 a agi au-dessous de la chaîne alpha. Le mécanisme possible était que nsp16-nsp10 attaquait d'abord la chaîne alpha, puis ORF3 et ORF10 attaquaient successivement la chaîne bêta [19].

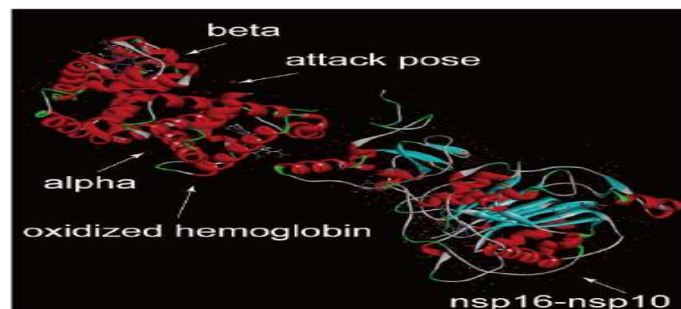


Figure 6 : Protéine Les Protéine virales non structurales l'hémoglobine : nsp16-nsp10 attaque l'hémoglobine oxydée [19].

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

2.2.2 Les protéines non structurales qui se lient au Porphyrine

La Nsp9 RNA-replicase, Nsp9 RNA binding, la main protéase in apo forme, la main protéase free, ces quatre formes de protéines pourraient se lier efficacement à la porphyrine. L'énergie de liaison minimale de ces formes de protéines est respectivement de -189,81 kcal/mol, -201,78 kcal/mol, -120,35 kcal/mol, -120,18 kcal/mol [19].

2.2.3 Les protéines structurales qui se lient au Porphyrine

Plusieurs types d'ancrage de la protéine d'enveloppe et de la porphyrine ont été trouvés où la pose d'ancrage avec l'énergie de fixation la plus faible -194,71 kcal/mol a été choisie [19].

La liaison entre la phosphoprotéine nucléocapside et la porphyrine avec l'énergie de liaison la plus faible -309,546 kcal/mol. La fixation de la protéine enveloppe liante à la porphyrine est stable, que la fixation de la glycoprotéine membranaire à la porphyrine est également stable et que la phosphoprotéine nucléocapsique à la porphyrine est la plus stable. Cependant, le mécanisme spécifique de liaison de la plupart des protéines structurales virales à la porphyrine n'est pas clair [19].

Le coronavirus pourrait être étroitement lié à un métabolisme anormal de l'hémoglobine chez les humains. Le nombre d'hémoglobine est un indicateur biochimique sanguin important, et le contenu est différent selon le sexe. Le nombre d'hommes normaux est significativement plus élevé que celui des femmes normales, ce qui pourrait également être une raison pour laquelle les hommes sont plus susceptibles d'être infectés par la nouvelle pneumonie coronavirus que les femmes. L'hémoglobine glyquée est une combinaison d'hémoglobine et de glucose, ce qui explique également le taux élevé d'infection chez les personnes âgées. Il a montré que plus la teneur en hémoglobine est élevée, plus le risque de maladie est élevé [19].

L'attaque de l'hémoglobine oxydée par les protéines virales entraînera de moins en moins d'hémoglobine qui peut transporter l'oxygène. L'invasion de protéines virales sur la désoxyhémoglobine fera de moins en moins d'hémoglobine qui peut transporter du dioxyde de carbone et du sucre dans le sang. Les personnes atteintes de diabète peuvent avoir une glycémie instable. Les cellules du corps présentent une inflammation extrême due à un excès de fer, de dioxyde de carbone et d'oxygène. Les patients souffrant de détresse respiratoire seront aggravés, les organes et les tissus du corps entier ont différents degrés de dommages [19].

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

2.3 Contribution des Monocytes hyper-activées à l'hyper-coagulation dans la maladie du Covid-19

Les anomalies de coagulation sont de plus en plus associés à un mauvais pronostic et pourraient représenter une cause principale d'insuffisance organique et de décès chez les patients atteints de COVID-19 grave , Cependant il est important de noter que le récepteur d'entrée ACE2 du SRAS-Cov-2 est exprimé sur les cellules endothéliales artérielles et veineuses où il joue un effet protecteur anti-inflammatoire qui est occupé par le SARS-COV-2 avec son antigène membranaire qui est la Spike protéine [20].

Les stimuli pro-inflammatoires circulants, tels que les modèles moléculaires associés aux pathogènes viraux du SARS-COV-2, les modèles moléculaires associés aux dommages et les cytokines déclenchent l'activation des monocytes sanguins, qui réagissent en induisant l'expression des membranes des facteurs tissulaires, le FT est également exprimée sur les cellules endothéliales vasculaires. Les cellules endothéliales sont activées par les cytokines et les particules virales et produisent des chimioattractans pour les monocytes et des molécules d'adhérence. Les lésions endothéliales induites par le virus peuvent également exposer le facteur tissulaire sur les cellules endothéliales. Les monocytes activés sont recrutés sur les cellules endothéliales et expriment facteur tissulaire, Les microvésicules et les cellules endothéliales dérivées des monocytes activent la voie de coagulation extrinsèque, ce qui entraîne le dépôt de fibrine et la coagulation sanguine. Les neutrophiles sont recrutés par des cellules endothéliales activées et libèrent des pièges extracellulaires neutrophiles, qui activent la voie de contact de coagulation et lient et activent les plaquettes pour amplifier la coagulation sanguine. Les principales voies d'anticoagulants endogènes, qui comprennent l'inhibiteur de la voie des facteurs tissulaires (TFPI), l'antithrombine et la protéine C, sont réduites davantage, ce qui favorise l'activation et la propagation de la coagulation. En l'absence de lésion vasculaire, le déclenchement de la coagulation dépend entièrement du recrutement de monocytes inflammatoires exprimant la TF par des cellules endothéliales activés [20].

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

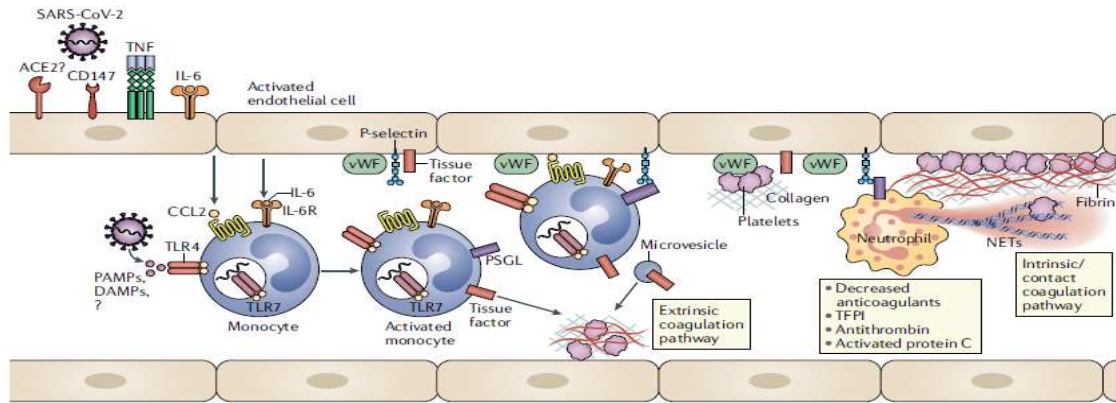


Figure 7 : Contribution possible des monocytes hyperactives à la coagulation dans la COVID-19 [20].

2.3.1 Les phospholipides oxydés stimulent l'inflammation et la coagulation sanguine

Il est également possible que les phospholipides oxydés (Oxpls), qui ont été détectés dans les poumons de patients infectés par le SRAS-Cov [21] contribuent au procès [22]. Les oxpls sont produits à la suite d'un stress oxydatif; ils favorisent l'induction d'expressions de TF et de programmes inflammatoires dans les monocytes et activent les cellules endothéliales pour recruter et lier aux monocytes [22]. Les OXP déclenchent l'activation des macrophages par la voie TLR4– TRIF–TRAF6–NF- κ B et stimulent l'augmentation du FT et inhibent la voie inhibitrice de la synthèse du FT [23]. L'interaction avec l'activation des monocytes et/ou des cellules endothéliales en réponse aux Oxpls pourrait aider à prévenir les complications thrombotiques, en particulier chez les patients atteints de COVID-19 qui ont des comorbidités cardiovasculaires et métaboliques préexistantes [24].

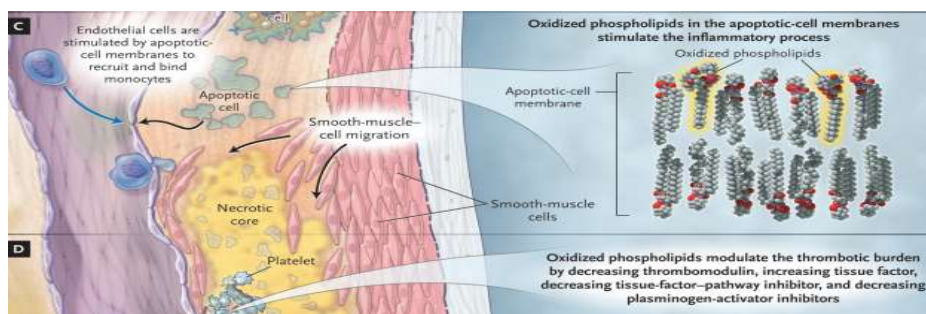


Figure 8 : Un modèle des rôles des phospholipides oxydés dans le développement de l'athérosclérose [22].

Les membranes cellulaires des cellules apoptotiques continuent de recruter des cellules inflammatoires dans la paroi des vaisseaux (Panneau C). Les phospholipides oxydés favorisent également la thrombose par la modulation des facteurs thrombotiques (Panel D) [22].

Les patients avec Covid-19 et une coagulopathie cliniquement significative [25], le Microthrombi provoque des ischémies privant les poumons, les membres inférieurs, les

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

mains, le cerveau (AVC), le cœur (Infarctus du Myocarde), [25] le foie et les reins, chez des patients atteints de COVID-19 [20].

En plus, les analyses sanguines ont révélés un temps de prothrombines élevées et le temps de thromboplastine partielle, ainsi que des niveaux élevés de fibrinogène et de dimère-d. Les tests sérologiques ont montré la présence d'anticorps anticardiopline Iga Igg ainsi que d'anticorps anti-β2- glycoprotéine I Iga et Igg [25].

2.4 Covid-19 et la Pathologie rénale

Des lésions rénales aiguës (LRA) ont été signalées chez jusqu'à 25 % des patients gravement malades atteints d'une infection par le SRAS-Cov-2, en particulier chez ceux qui présentent des comorbidités sous-jacentes. L'IRA est associée à des taux de mortalité élevés dans ce contexte, surtout lorsque le traitement de remplacement rénal est nécessaire. Plusieurs études ont mis en évidence des changements dans les sédiments urinaires, y compris la protéinurie et l'hématurie, et des preuves d'excrétion urinaire du SRAS-Cov-2, suggérant la présence d'un réservoir rénal pour le virus. La physiopathologie de l'IRA associé au COVID-19 pourrait être liée à des mécanismes non spécifiques mais aussi à des mécanismes spécifiques au COVID tels que les lésions cellulaires directes résultant de l'entrée virale par le récepteur (ACE2) qui est fortement exprimée dans le rein, un système rénine-angotensine-aldostérone déséquilibré, cytokines pro-inflammatoires induites par l'infection virale et les événements thrombotiques [26].

2.4.1 Mécanismes des lésions rénales aiguës (LRA)

Lors d'une infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère SRAS-COV-2. Le SRAS-COV-2 peut pénétrer dans les cellules des tubules proximaux par liaison avec ACE2 et CD147, ainsi que dans les podocytes, par liaison avec ACE2. L'entrée du virus peut être responsable de la dysfonction des podocytes, conduisant à des maladies glomérulaires telles que la glomérulosclérose segmentaire focale (FSGS), et des lésions tubulaires proximales aiguës conduisant à une nécrose tubulaire. Le SRAS-COV-2 est responsable d'une activation déséquilibrée du RAAS qui favorise la dysfonction glomérulaire, la fibrose, la vasoconstriction et l'inflammation. L'infection par le SRAS-COV-2 déclenche également l'activation de la coagulation, ce qui entraîne des lésions vasculaires rénales telles que la glomérulite ischémique et la nécrose fibrinoïde. Enfin, des facteurs non spécifiques par rapport à la gestion des unités de soins intensifs (USI) peuvent aggraver les lésions rénales [26].

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

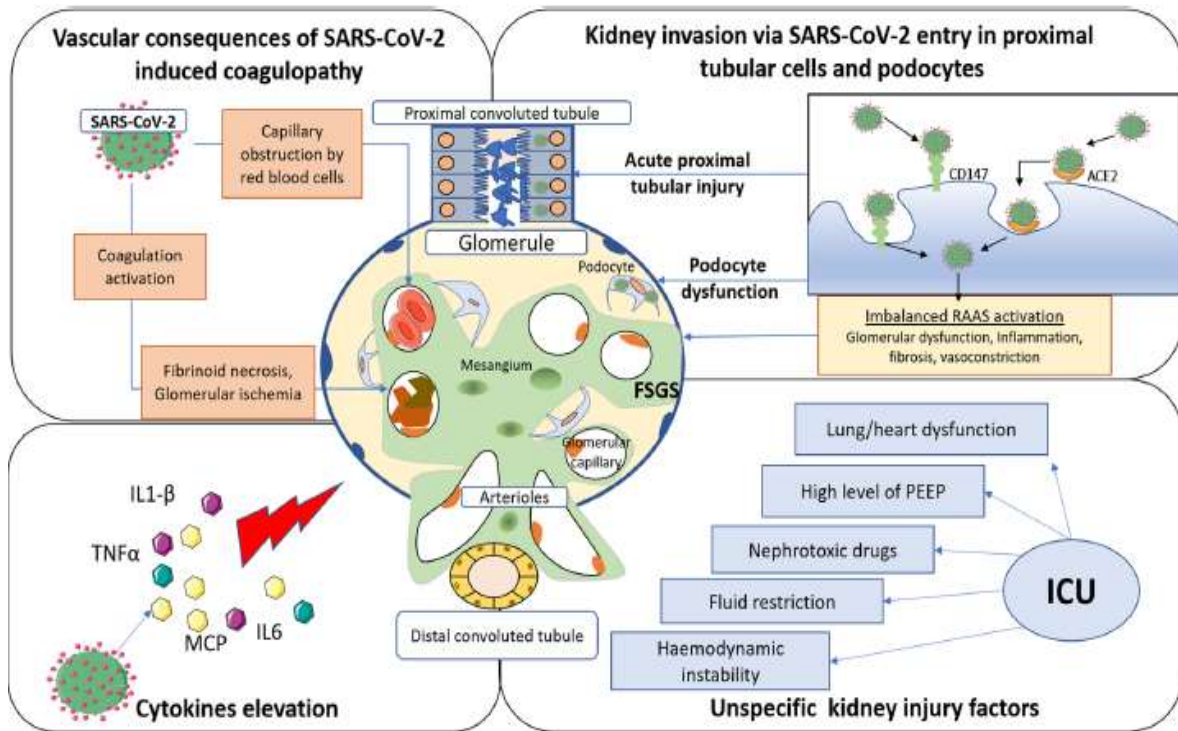


Figure 9 : Mécanismes des lésions rénales aiguës (IRA) au cours du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 [26].

2.5 Le virus de la COVID-19 cible le Système nerveux central

Le cerveau exprime les récepteurs ACE2 (qui ont été détectés sur les cellules gliales et les neurones, ce qui en fait une cible potentielle de COVID-19). Des études antérieures ont démontré la capacité de SARS-COV à causer la mort neuronale chez les souris en envahissant le cerveau par le nez près de l'épithélium olfactif. Les patients atteints de SRAS-COV aigue ont également démontré la présence du virus dans le liquide céphalorachidien. Le rôle de la barrière hémato-encéphalique pour contenir le virus et l'empêcher d'accéder aux tissus neuronaux doit être approfondi chez les patients diagnostiqués avec le COVID-19 [27].

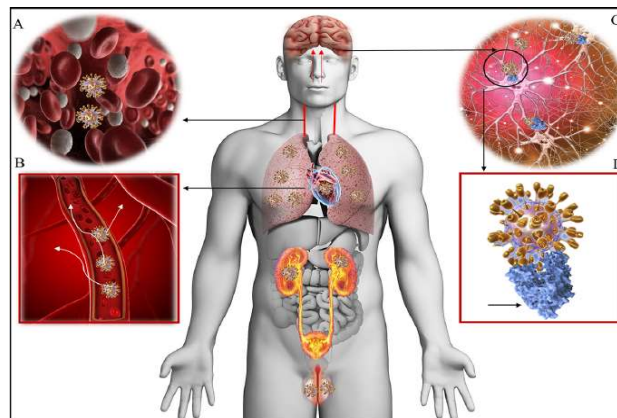


Figure 10 : Distribution tissulaire des récepteurs ACE2 chez les humains. La viremie (A) dissémine le virus de la COVID-19 dans tout le corps par la circulation sanguine (B). Le neurotropisme peut se produire par la circulation et/ou une voie transcribrale nasale supérieure qui permet à la COVID-19 d'atteindre le cerveau (C) et

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

de se lier et d'interagir avec les récepteurs ACE2 (D, bleu). La COVID-19 s'amarre à l'ACE2 par l'intermédiaire de la protéine de pointe (D, pointes dorées). Les poumons, le cœur, les reins, les intestins, le cerveau et les testicules sont bien connus pour exprimer les récepteurs ACE2 et sont des cibles possibles de la COVID-19 [27].

Le mouvement du virus COVID-19 vers le cerveau via la plaque cribiforme près du bulbe olfactif peut être une voie supplémentaire qui pourrait permettre au virus d'atteindre et d'affecter le cerveau [27].

De plus, les résultats comme une altération du sens de l'odorat ou une hyposmie chez un patient COVID-19 au stade précoce [27]. Il est important de mentionner ici que les dommages cérébraux puissent compliquer une infection à COVID-19, il semble que c'est la dysrégulation généralisée de l'homéostasie causée par des dommages pulmonaires, rénaux, cardiaques et circulatoires qui s'avère fatale chez les patients atteints de COVID-19. Cela étant dit, une atteinte cérébrale dominante à elle seule pouvant causer un œdème cérébral dans le COVID-19 peut mener à la mort bien avant que la dérégulation homéostatique systémique ne s'installe [27].

2.6 Mal nutrition et le COVID-19

2.6.1 Les incapacités des personnes malnutries lors des infections

« La malnutrition est la principale cause d'immunodéficience dans le monde » [28] et affecte à la fois les réponses immunitaires innées et adaptatives [29] qui devraient inhiber la prolifération virale. L'immunoincompétence basale peut être aggravée en cas d'infection. L'apport insuffisant en protéines peut entraîner une sarcopénie liée à la nutrition. L'excès concomitant d'adiposité a été défini comme « obésité sarcopénique » et comporte des problèmes des deux conditions. L'augmentation de la graisse corporelle maintient une inflammation systémique de bas grade, principalement en raison de la fonction des lymphocytes T CD4 induite par la leptine qui augmente l'auto-immunité [30]. Les lymphocytes T basaux sont plus sujets à l'épuisement chez les sujets obèses [31] qui peuvent donc être plus exposés à la prolifération du SARS-Cov-2, comme c'est le cas avec le virus de l'herpès simplex [32]. En fait, les cellules T épuisées présentent une mauvaise fonction effectrice, une prolifération et une cytotoxicité. Les carences en micronutriments sont également un problème croissant chez les sujets souffrant de malnutrition. Les vitamines jouent un rôle dans le bon fonctionnement des réponses immunitaires innées et adaptatives, la vitamine D et A étant les principaux acteurs. Par exemple, la vitamine D est importante pour le bon fonctionnement des cellules sécrétant des anticorps et la vitamine A soutient la prolifération des cellules T [33]. On sait qu'une pléthore d'autres micronutriments jouent un

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

rôle dans l'immunocompétence de l'hôte contre les infections, y compris les vitamines B, la vitamine C, la vitamine E, le Fer, le sélénium et le zinc [34]. Ils ont montrés que les souris infectées nourries avec moins de protéines, de fer et de zinc que les besoins optimaux présentaient une diminution significative du poids et des cellules CD4 T effectrices par rapport aux animaux nourris normalement [35].

2.6.2 Soins nutritionnels dans COVID-19

Si le patient avait un bon état nutritionnel avant l'infection, les réserves corporelles et l'apport alimentaire basal assureraient la couverture de défenses immunitaires coûteuses dans des conditions bénignes. Si un état malnutritionnel était présent, ce qui est très courant chez les adultes plus âgés, des exigences accrues devraient être fournies puisque l'infection devrait être prolongée [36]. Les cas bénins peuvent souffrir d'une perte d'appétit souvent accompagnée d'insomnie, de nausées, de vomissements et d'une réduction de l'ingestion orale, compromettant ainsi davantage la mauvaise nutrition basale. Même les patients sous-malnutris sont plus susceptibles d'avoir des effets indésirables que leurs homologues en bonne santé à leur admission à l'hôpital [37]. Une fois que la ventilation mécanique, l'oxygénation extracorporelle de la membrane et le traitement de remplacement rénal ont été introduits, la nutrition parentérale est la seule option. Les cas graves de fièvre ont augmenté les dépenses énergétiques et les besoins pour chaque degré d'augmentation de la température. L'utilisation d'acides aminés d'origine musculaire pour la synthèse des protéines immunitaires augmente l'excrétion du glucose et de l'azote dans tout le corps, avec un coût énergétique important de la régulation immunitaire. Malheureusement, l'adiposité accrue des personnes obèses n'est pas utilisée efficacement lors des infections [33], et la dégradation de la masse musculaire déjà faible peut avoir des conséquences graves. Des conséquences métaboliques similaires sont observées chez les patients atteints de traumatismes plus âgés, les sujets sous-alimentés étant les plus à risque de résultats cliniques défavorables [38]. Si les besoins en énergie et en protéines sont satisfaits, la vidange des réservoirs corporels peut être évitée et la réponse immunitaire peut être maintenue. Une fois le traitement complet, les patients atteints de COVID-19 devraient recevoir une alimentation adéquate visant à fournir des protéines adéquates (1,5 à 2,0 g/kg/jour probablement nécessaires), de l'énergie (105 à 160 kJ/kg/jour ou 25 à 40 kcal/kg/jour), des vitamines et des oligo-éléments. La nutrition devrait être titrée jusqu'à répondre à des exigences plus élevées parce que la livraison de l'énergie la plus élevée au cours de la phase initiale peut être contre-productive. Les lignes directrices pour les patients polymorbides doivent être suivies [33].

Chapitre 2 : Les pathologies du covid-19

Malnutritional statuses as virulence factor for the SARS-CoV-2

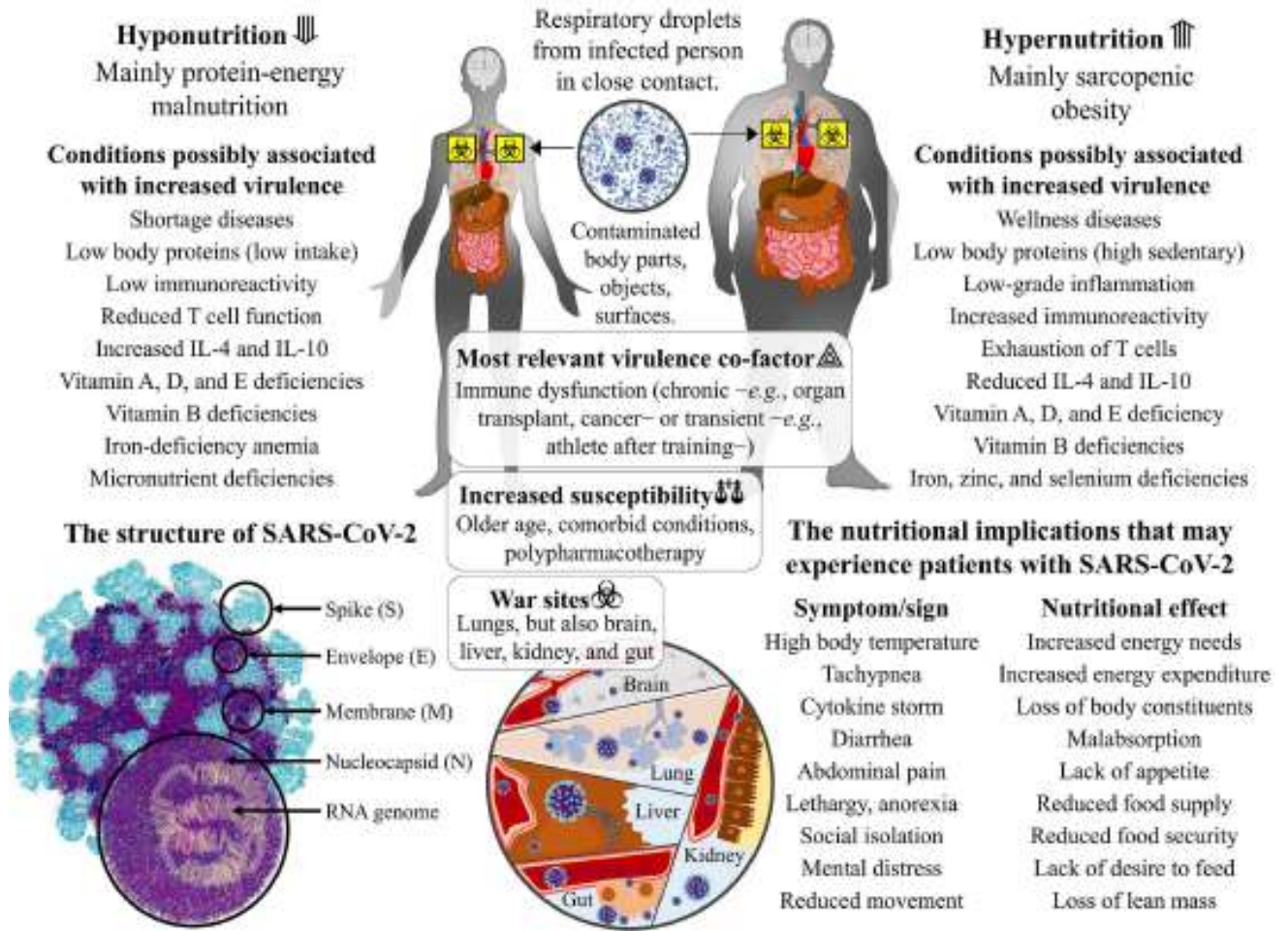


Figure 11 : La virulence du SRAS-Cov-2 et l'état malnutritionnel de l'hôte humain: dysfonctions immunitaires en hyponutrition et hypernutrition [33].

Chapitre 3 :
Méthodes de dépistage

Chapitre 3 : Méthodes de dépistage

3.1 Test moléculaire par RT PCR

La réaction de RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction), test nucléotidique ou test moléculaire, permet de détecter avec une spécificité et sensibilité inégalée la présence dans un prélèvement biologique de l'ARN du virus. Ce test fut le premier disponible pour diagnostiquer le SARS-CoV-2 car il peut être rapidement développé sur base de la séquence du virus. [39]

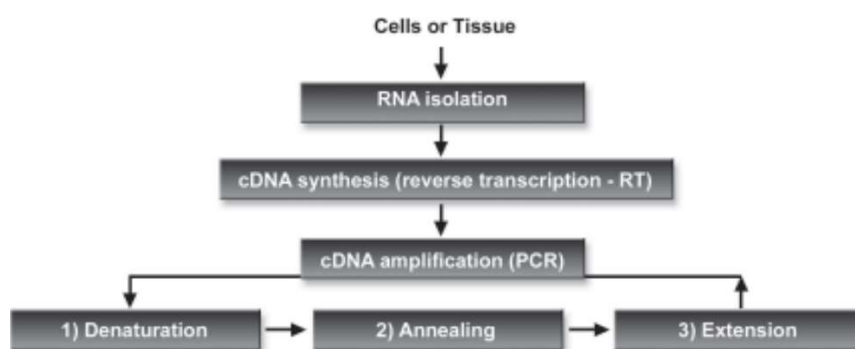


Figure 1 : Schéma de la RT-PCR montrant que l'ARN isolé des cellules ou des tissus est utilisé comme substrat dans la transcription inverse pour la synthèse de l'ADNc qui servira de modèle pour l'amplification par PCR [40].

3.1.1 La détection

Les copies des segments de l'ADN viral sont produites, les marqueurs SYBR Green ou Green Dye se fixent sur les brins d'ADN et émettent une fluorescence qui est mesurée par l'ordinateur de l'appareil. Les résultats s'affichent en temps réels dans l'écran [39].

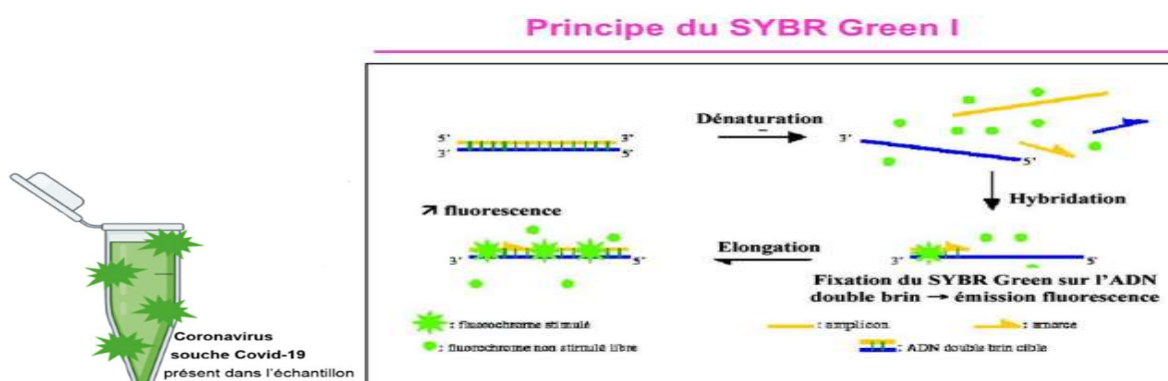


Figure 2 : Détection de la présence de l'ADN viral par la fluorescence de SYBR Green [41].

L'ordinateur effectue un suivi de la quantité de fluorescence dans l'échantillon à la fin de chaque cycle. Lorsque cette quantité dépasse un certain seuil, la présence du virus est confirmée et donc positif, plus le seuil est atteint rapidement, plus l'infection est grave. Par

Chapitre 3 : Méthodes de dépistage

contre s'il n'y a pas de fluorescence ou quantité très minimale, cela veut dire que l'amplification n'avait pas eu lieu et donc absence du virus et donc négatif [39].

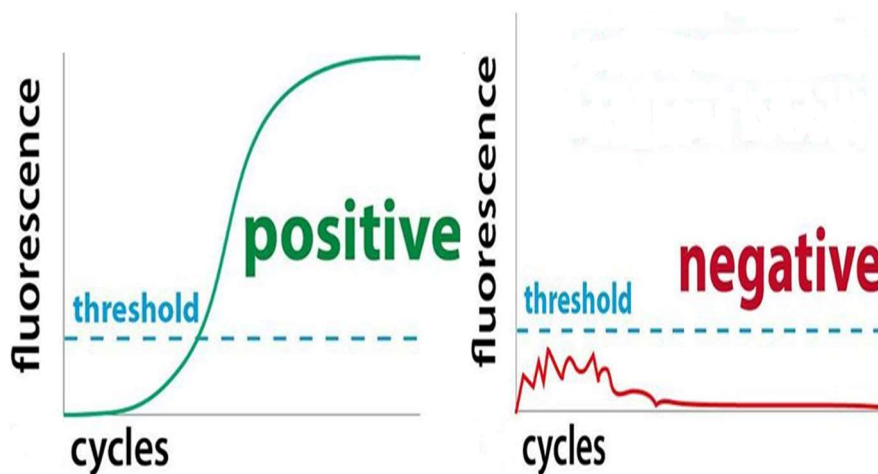


Figure : Graphe caractéristique d'une présence et absence d'amplification d'ADN par RT-PCR, Y = Fluorescence, X = Cycles

3.2 Test sérologique avec le Rapide Test

Il est urgent d'adopter une méthode de test précise et rapide pour identifier rapidement un grand nombre de patients infectés et de porteurs asymptomatiques afin de prévenir la transmission du virus et d'assurer un traitement rapide des patients. Nous avons mis au point un immuno-essai rapide et simple au point de service qui permet de détecter simultanément les anticorps de l'immunoglobuline M (IgM) et de l'IgG contre le virus de la Cov 2 du SRAS dans le sang humain de 15 à 20 minutes, ce qui permet de détecter les patients à différents stades d'infection. Le kit de test d'anticorps combiné SARS Cov 2 rapid IgG IgM. Il s'agit d'un immuno-essai qualitatif à flux latéral pour la détermination rapide de la présence ou de l'absence d'IgM anti SRAS Cov 2 et d'IgG anti SARS Cov 2 chez l'homme (sang entier, sérum et plasma) [42].

3.2.1 Le principe de fonctionnement

Le mécanisme de l'essai est basé sur l'hydratation et le transport des réactifs lorsqu'ils interagissent avec l'échantillon à travers la bande par écoulement latéral chromatographique. Lorsque l'échantillon circule dans le dispositif, les anticorps anti SARS Cov 2 IgG et IgM, s'ils sont présents dans l'échantillon, sont liés par l'antigène SARS Cov 2 marqué par le réactif colorimétrique fixé sur le tampon conjugué. Comme l'échantillon conjugué continue de voyager vers le haut de la bande, les anticorps anti SARS-Cov 2 IgM sont liés sur la ligne M (IgM), et les anticorps anti COVID 19 IgG sont liés à la ligne G (IgG). Si l'échantillon ne contient pas d'anticorps du SARS-Cov-2, aucun complexe marqué ne se lie à la zone d'essai

Chapitre 3 : Méthodes de dépistage

et aucune lignée n'a pu être observée. Une ligne rouge-violet apparaîtra dans la zone de la ligne de contrôle pendant l'exécution de tous les tests valides, que l'échantillon soit positif ou négatif pour l'infection par le SARS-Cov-2 [42].

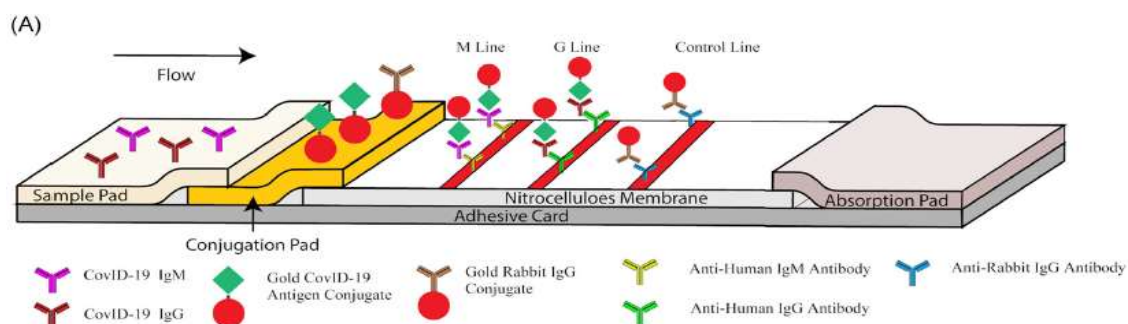


Figure 3 : Illustration schématique du test d'anticorps combiné SARS CoV 2 IgM IgG,

A : Schéma du dispositif de détection [42].

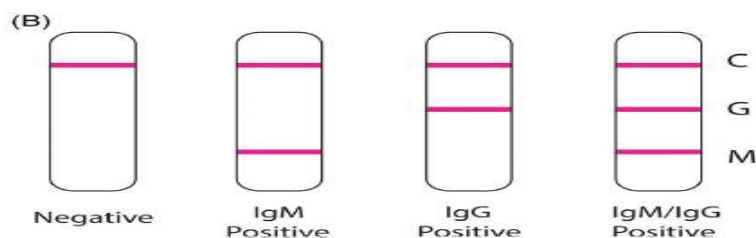


Figure 4 : Illustration schématique du test d'anticorps combiné SARS CoV 2 IgM IgG. B : une illustration des différents résultats des tests ; C, ligne de commande ; G, ligne d'IgG ; M, ligne d'IgM. IgG, immunoglobuline G ; IgM, immunoglobuline M [42].

3.3 Détection du SARS-CoV-2 par CRISPR-Cas12

Le 28 février 2020, Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a permis à des laboratoires titulaires d'une licence clinique individuelle de déclarer les résultats du SARS-Cov mis au point des tests et diagnostiques à l'interne, [43] c'est un essai basé sur CRISPR-Cas12 pour la détection du SRAS-Cov-2 à partir de l'ARN extrait d'un échantillon de patient, appelé SARS-Cov-2 DNA Endonuclease-Targeted CRISPR Trans Reporter (DETECTER). C'est un essai de débit latéral rapide (<40 min), facile à mettre en œuvre et précis [44].

3.3.1 Principe de fonctionnement et détection

L'activation de la protéine Cas12 se fait lors de la liaison des séquences (N) et (E) au ARNg d'une façon complémentaire et spécifique, l'activité nucléidique se traduit par le clivage d'une molécule reporter liée à un fluorochrome confirme la détection du virus. [44] En utilisant des cibles d'ARN synthétiques transcrites in vitro (IVT) SARS-Cov-2 dans l'eau libérée de nucléases, nous avons démontré que la détection basée sur CRISPR-Cas12 permet de distinguer le SARS-Cov-2 sans réactivité croisée pour les souches de coronavirus

Chapitre 3 : Méthodes de dépistage

apparentées utilisant l'ARNg génique N et avec le croisement prévu. Nous avons ensuite optimisé les conditions pour le test SARS-CoV-2 DETECTR sur le gène E, le gène N et le gène humain RNase P comme témoin, qui est amplifié par une réaction RT-LAMP à 62 °C pendant 20 à 30 min et une réaction de détection Cas12 à 37 °C pendant 10 min. Le test DETECTR peut être exécuté en 30 à 40 min environ et visualisé sur une bande de débit latérale. Ils sont capturés à la première ligne de détection (ligne de contrôle), tandis que l'activité de clivage Cas12 aveugle génère un signal à la deuxième ligne de détection (ligne de test) [44].

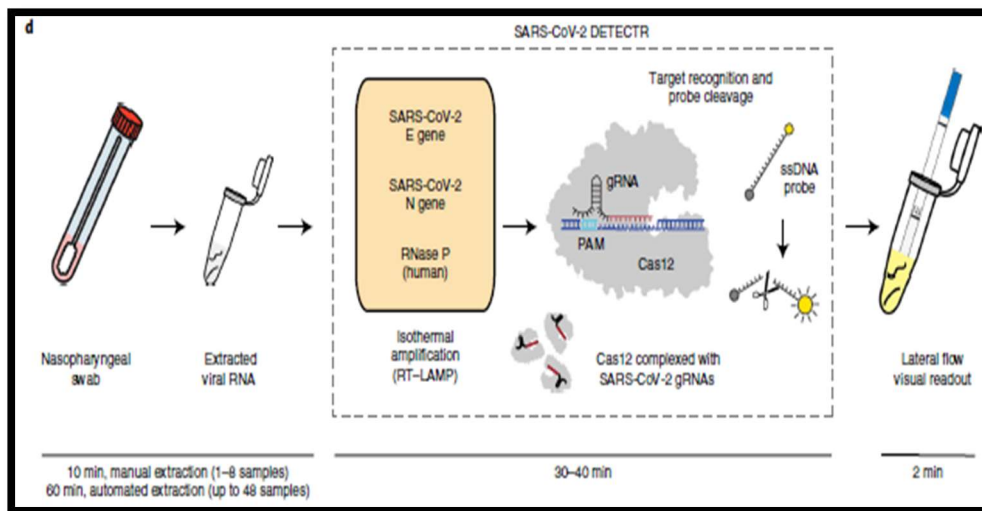


Figure 5 : Le CRISPR–Cas12-based test pour la détection du SARS-CoV-2. d : Schéma du flux de travail du DÉTECTEUR SARS-CoV-2. L'extraction conventionnelle de l'ARN peut être utilisée comme entrée dans DETECTR (préamplification de LAMP et détection basée sur Cas12 pour le gène E, le gène N et la RNase P), qui est visualisée par un lecteur fluorescent ou bande de flux latérale [44].

3.3.2 Interprétation des résultats

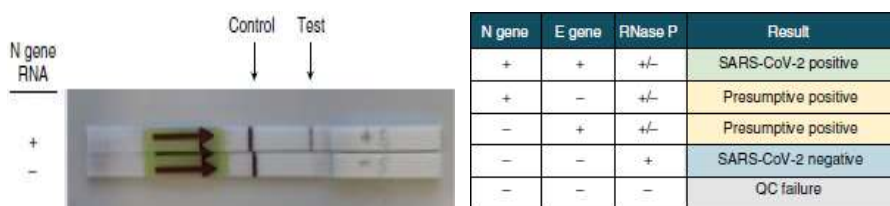


Figure 6 : Le CRISPR–Cas12-based test pour la détection du SARS-CoV-2 : e, analyse de bande de débit latérale. Un résultat positif nécessite la détection d'au moins une des deux cibles du gène viral du SRAS-CoV-2 (gène N ou gène E, comme indiqué dans la matrice d'interprétation). CQ, contrôle de la qualité [44].

Chapitre 4 :
Les traitements
symptomatiques d'urgence

Chapitre 4 : les traitements symptomatiques d'urgence

4.1 Oxygénothérapie [45]

4.1.1 Objectif :

- Obtenir une saturation en oxygène supérieure ou égale à 92%.

Les modes d'administration de l'O₂ varient en fonction des débits administrés :

- Lunettes à oxygène : débit entre 0,5 à 5L/min ;
- Masque à oxygène : débit entre 5 à 8L/min ; masque à oxygène avec réserve au-dessus de 8l/min (**uniquement en l'absence de respirateur**).

4.2 Ventilation mécanique [45]

Si non amélioration après 1 à 2h

Les patients concernés sont ceux présentant une insuffisance respiratoire aiguë d'installation rapide inexplicée, avec ou sans notion de contagé ou des patients déjà hospitalisés et dont l'hypoxémie n'est pas corrigée par l'oxygénothérapie.

4.2.1 Objectifs : Ventilation protectrice

- Corriger suffisamment les échanges gazeux.
- Optimiser le recrutement alvéolaire.
- Minimiser le risque baro-volotraumatique.
- Limiter le risque de transmission du virus au personnel et aux autres patients.

4.2.2 Intubation :

- Intubation en séquence rapide sous vidéo laryngoscopie (si disponible) ;
- Protection maximale contre la projection de gouttelettes ;
- Aspiration utilisant les systèmes clos.

4.2.3 Mode ventilatoire :

- Ventilation assistée-contrôlée en volume (VAC) ;
- Débit inspiratoire constant (rectangulaire) ;
- Débit inspiratoire règle entre 50 et 60 L/mn ;
- Pause télé-inspiratoire de 0,2 à 0,3s ;
- Pression de plateau < 30 cm de H₂O.

4.2.4 Volume courant (VC) : VC = 6 ml/kg de poids idéal :

- Poids idéal Femmes : = 45,5 + 0,91 (taille en cm - 152,4) ;

Chapitre 4 : les traitements symptomatiques d'urgence

- Poids idéal Hommes : = $50 + 0,91$ (taille en cm - 152,4).

4.2.5 Fréquence respiratoire (FR) :

FR = 20 à 30 cycles /mn

Réglée pour un pH sanguin compris entre 7,30 et 7,45.

4.2.6 Pression Expiratoire Positive (PEP) :

Débuter par 8 à 10 cmH₂O puis augmenter la PEP par paliers de 2 cmH₂O toutes les 5 mn jusqu'à l'obtention d'une pression de plateau comprise entre 28 et 30 cm H₂O, sans dépasser une PEP totale (PEP + PEP intrinsèque) de 20 cm de H₂O.

4.2.7 Décubitus ventral (DV) :

- Positionnement du patient en décubitus ventral pendant 6 à 18 heures/24 heures ;
- Evaluation de l'efficacité : PaO₂ après une heure et 04 heures de DV ;
- Prévention des lésions de pression par les changements de position de la tête et des bras toutes les heures ;
- Sécurisation de la sonde trachéale et des cathéters lors des changements de position.

4.2.8 ECMO (extra-corporelle membrane oxygénation) :

Recours à l'ECMO en cas d'échec de la ventilation mécanique dans les centres où les équipements sont disponibles.

Si Fio₂ < a 90% et indice d'oxygénation < a 80mm hg pendant plus de 3 h et Pplat > 35 mmhg.

4.3 Traitement associé [45]

Remplissage vasculaire adapte

Vasopresseurs : Noradrénaline, Adrénaline, Dobutamine

Pas d'antibiotique à large spectre

Antibiothérapie systématique dans le cas de SDRA ou s'il existe des foyers de condensation alvéolaire. On prescrira une céphalosporine de 3eme génération associée à une quinolone ;

Prévention et traitement des complications.

Chapitre 4 : les traitements symptomatiques d'urgence

4.4 Traitements des patients avec des Anticoagulants :

Chez les patients hospitalisés avec COVID-19, la prévention de la maladie thromboembolique par une HBPM est l'option de choix, mais il est vraisemblable que les posologies validées en médecine soient fréquemment insuffisantes, et notamment dans les formes sévères et en cas d'obésité.

De plus, plusieurs observations récentes en France et en Italie soutiennent qu'une embolie pulmonaire sévère est très fréquente chez les patients covid-19 hospitalisés, avec une incidence d'évènements supérieure à 10% en réanimation (données non publiées, Strasbourg, Lille, Grenoble, Cremona-Italie) [46].

La surveillance biologique, en particulier des paramètres de l'hémostase, est une aide pour le traitement des patients, puisque certaines anomalies (notamment l'augmentation de la concentration des D-Dimères) sont associées aux formes cliniques les plus sévères et à un risque thrombotique majoré. Le dépistage précoce de ces anomalies potentiellement prédictives peut donc contribuer à une prescription optimisée du traitement anticoagulant.

Dans ce contexte, et malgré l'absence de données probantes publiées, le GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire) et le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose), ont rédigé des propositions sur la prévention de la maladie thromboembolique et les modalités de suivi biologique de l'hémostase chez les patients avec COVID-19 hospitalisés afin d'apporter rapidement une aide à la décision [46].

Chapitre 4 : les traitements symptomatiques d'urgence

4.4.1 Surveillance de l'hémostase des patients hospitalisés avec Covid-19

Pour surveiller l'hémostase des patients hospitalisés avec COVID-19 il faut contrôler au minimum toutes les 48h les paramètres d'hémostase suivants : Numération plaquettaire, temps de Quick (TQ ou TP), TCA, fibrinogène, et D-Dimères, il faut contrôler aussi pour le diagnostic d'une CIVD la concentration des monomères de fibrine (si dosage disponible), des facteurs II et V, et de l'antithrombine [46].

4.4.2 Doses et modes d'administration selon les cas :

4.4.2.1 En cas de risque thrombotique intermédiaire :

Il est proposé de prescrire une prophylaxie par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : par exemple, enoxaparine 4000 UI/24h SC ou tinzaparine 3500 UI/24h SC. Le fondaparinux 2,5 mg/24h SC est une alternative si la clairance de la créatinine (Clcr) est supérieure à 50 ml/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère, on peut proposer comme alternative à la calciparine : enoxaparine 2000 UI/24h SC pour une Clcr entre 15 et 30 ml/min ou tinzaparine 3500 UI/24h SC pour une Clcr entre 20 et 30 ml/min. [46]

4.4.2.2 En cas de risque thrombotique élevé :

Il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : enoxaparine 4000 UI/12h SC ou 6000 UI/12h SC si poids >120 kg. En cas d'insuffisance rénale (Clcr < 30ml/min), il est proposé de prescrire de l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200 UI/kg/24h [46].

4.4.2.3 En cas de risque thrombotique très élevé :

Il est proposé de prescrire une héparinothérapie curative par une HBPM, par exemple enoxaparine à la dose de 100 UI/kg/12h SC, ou par HNF à la dose de 500 UI/Kg/24h en cas d'insuffisance rénale sévère [46].

4.4.2.4 Chez tous les patients obèses :

(IMC > 30 kg/m²), le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine proposées sont:

- a. enoxaparine 4000 UI/12h ou 6000 UI/12h si poids > 120 kg
- b. avec un FDR surajouté et ONHD ou ventilation artificielle : enoxaparine 100 UI/kg (poids réel) /12h SC sans dépasser 10 000 UI/12h ou HNF 500 UI/kg/24 h [46].

Chapitre 4 : les traitements symptomatiques d'urgence

4.4.2.5 Chez les patients traités par une posologie d'HBPM supérieure à la dose prophylactique Standard :

Il est proposé de surveiller l'activité anti-Xa 4 heures après la 3ème injection, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher un surdosage (valeur seuil variable selon l'HBPM) exposant à un risque hémorragique plus élevé [46].

4.5 Possibilité d'injection de l'hémoglobine d'*Arenicola marina* aux patients en réanimation :

La nécessité de développer un substitut sanguin est maintenant urgente en raison de la préoccupation croissante concernant l'épidémie d'ESB en Europe et l'épidémie mondiale de VIH/SIDA, qui ont réduit l'approvisionnement en sang. L'hémoglobine soluble extracellulaire a longtemps été étudiée pour son utilisation possible comme alternative sûre et efficace à la transfusion sanguine, mais cela a rencontré peu de succès. Des essais cliniques ont révélé des effets secondaires indésirables – dommages oxydatifs et vasoconstriction – qui entravent l'application de l'hémoglobine libre de cellules comme substitut sanguin. Nous avons abordé ces problèmes et avons trouvé un nouveau substitut de sang extracellulaire prometteur : l'hémoglobine polymérique extracellulaire géante naturelle de l'annelide polychète *Arenicola marina* [47].

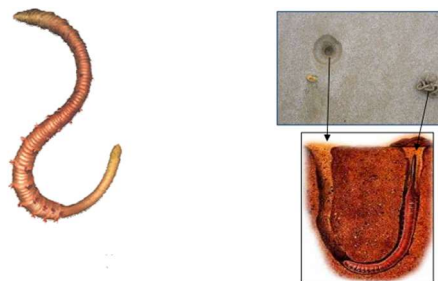


Figure 1 : A gauche : *Arenicola marina*. A droite : Galerie de *Arenicola marina* [48].



Figure 2 : Extraction de l'hémoglobine d'*Arenicola marina* purifiée et présentée sous différentes formes galéniques de conservation 1 : Sous forme liquide dans une poche prête à l'emploi 2 : Sous forme lyophilisée 3 : Sous forme de solution après ajout d'eau ppi dans un lyophilisat [49].

Chapitre 4 : les traitements symptomatiques d'urgence

4.5.1 Structure et fonction de l'hémoglobine d'*Arenicola marina*

Chez les annélides, l'hémoglobine se rencontre sous forme libre, extracellulaire au niveau du liquide coelomique qui baigne l'ensemble de leurs tissus et organe. Le modèle proposé par Franck Zal et ses collaborateurs, depuis 2014, permet de comprendre la structure de celle-ci, qui se présente sous une forme quaternaire. Elle est constituée de deux grandes parties : La chaîne dite fonctionnelle qui correspond à une globine. Il s'agit du site actif sur lequel vient se lier de façon réversible l'oxygène. Il y aurait en tout, 156 chaînes de globines, donc 156 sites possibles de liaisons à l'oxygène [50].

De plus, comme chez l'Homme, cette globine existe sous quatre types de globines différentes. Ces globines s'assemblent entre elles pour former des hétéro-trimères ou des monomères, qui eux-mêmes se lient pour aboutir à des dodécamères (un trimère avec neuf monomères). [50] La partie appelée linkers correspond à des chaînes peptidiques de liaisons essentielles maintenant l'intégrité de la structure. Il y aurait 42 chaînes de liaisons, formant entre elles des homos et hétérodimères. D'un point de vue plus générale, la structure est symétrique, représentant deux hexagones superposés reliés entre eux de façon plus ou moins covalente, formant une structure quaternaire en bicouche hexagonale (Hexagonal Bilayer Hemoglobin, HBL-Hb) [49].

Cette molécule est capable de lier 40 fois plus d'oxygène qu'une hémoglobine humaine ; et elle est 250 fois plus petite qu'un globule rouge, Un donneur de sang universel venu des mers [51].

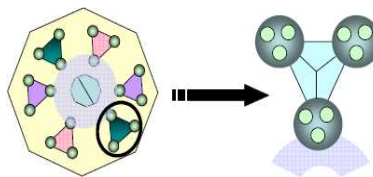


Figure 3 : Modèle de l'HBL-Hb de *A. marina*. A gauche : Vue de dessus de l'HBL-Hb. Chaque hexagone est composé de six dodécamères, chacun constitué d'un trimère (triangle en vert, rose ou violet) et de neuf monomères (cercle en vert clair). Les linkers apparaissent dans la partie centrale (Cercle mauve). A droite : Représentation d'un dodécamère. D'après Zal et al [50].

Morlaix, Bretagne le 9 avril 2020 - Hemarina, entreprise de biotechnologie bretonne, a pris acte de la suspension par l'ANSM de l'essai Monaco hier soir et de l'annonce de la direction de l'AP-HP de ne plus vouloir être le promoteur de cet essai. Aucun patient n'avait encore été inclus dans l'essai. [51]

Chapitre 4 : les traitements symptomatiques d'urgence

Les éléments complémentaires demandés par l'ANSM dans sa décision du 8 avril ont été fournis dès le 8 avril par Hemarina, à savoir les détails d'une étude préclinique de 2011 sur des modèles animaux. Cette étude préclinique portait sur un produit non pharmaceutique totalement différent du produit actuel et n'avait pu, à l'époque, conclure « au bénéfice ou à l'absence de bénéfice du produit » sur un modèle particulier de choc hémorragique léthal. Les essais de M101 ont été conduits par la suite avec succès sur des patients pour des indications de greffes et tenaient compte de ces éléments, et adoptaient un protocole et une formulation très différente. Hemarina déplore cette décision « expéditive » de la direction de l'AP-HP de ne pas poursuivre cet essai, alors que les informations demandées par l'ANSM ont été apportées. « Nous restons confiants dans le potentiel de la molécule d'Hemarina de pouvoir oxygéner des patients et réduire la pression exercée sur les services de réanimation » déclare le Professeur Laurent Lantieri, chef de service à l'Hôpital Georges Pompidou, qui ajoute « J'ai pu moi-même dans mon service tester l'efficacité et l'innocuité du M101 dans des indications de greffes et notamment pour une greffe du visage » [51].

4.5.2 Doses et mode d'administration :

L'injection d'HEMOXYCarrier® à la dose de 1 200 mg/kg par Intra veineuse [49].

Chapitre 5 :
Différentes stratégies et
protocoles pour traiter la
COVID-19

Chapitre 5 : Différentes stratégies et protocoles pour traiter la covid-19

5.1 L'Hydroxychloroquine + Azithromycine

L'Hydroxychloroquine est un médicament antipaludique bien connu, c'est l'un des plus prometteurs car il a montré une efficacité apparente dans le traitement de la pneumonie associée à COVID-19 dans des études cliniques récentes [52], l'hydroxychloroquine associée à l'Azithromycine se sont révélées efficaces contre le SRAS-Cov-2 et ont été signalées comme étant efficaces chez les patients chinois atteints du COV-19. Le rôle de l'hydroxychloroquine sur les charges virales respiratoires a été évalué, [53] ces deux médicaments combinés ont la promesse clinique de traiter le COVID-19 [54].

5.1.1 Modes d'action

5.1.1.1 Inhibition de l'endocytose et Alcalinisation des Lysosomes

Il est possible que l'un des mécanismes responsables des effets chloroquinés contre le SRAS-Cov-2 soit une diminution générale de la capacité des cellules à effectuer une endocytose à médiation clathrine de structures nanodimensionnées due à la suppression du PICALM la prévention de la fusion endosome-lysosome induite par la chloroquine est susceptible d'interférer avec le trafic endocytairé général, comme le recyclage des récepteurs membranaires, qui est jugé nécessaire pour l'entrée cellulaire du SRAS-Cov-2 . La chloroquine est une base faible qui entraîne une augmentation du pH lysosomal inhibant ainsi la glycosylation, l'inhibition de l'acidification endosomique induite par la chloroquine est susceptible aussi de modifier l'événement de fusion pH dépendant entre les vésicules et les lysosomes retardant le virus dans les endosomes [55].

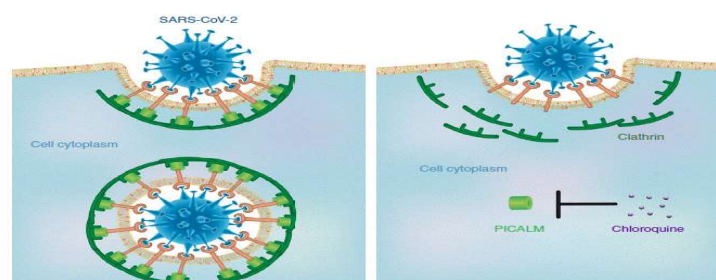


Figure 1 : Mécanisme potentiel par lequel la chloroquine exerce des effets thérapeutiques contre le COVID-19. Le mécanisme proposé consiste à supprimer le PICALM induit par la chloroquine, ce qui empêche l'absorption par endocytose du SRAS-Cov-2 [56].

5.1.1.2 Le rôle du Zinc dans l'inhibition du Rdrp

La chloroquine augmente l'absorption de zinc dans les cellules et stimule son l'accumulation intracellulaire, ce qui indique que la chloroquine introduit spécifiquement le zinc dans les cellules a travers les membranes plasmiques [57] [58].

Chapitre 5 : Différentes stratégies et protocoles pour traiter la covid-19

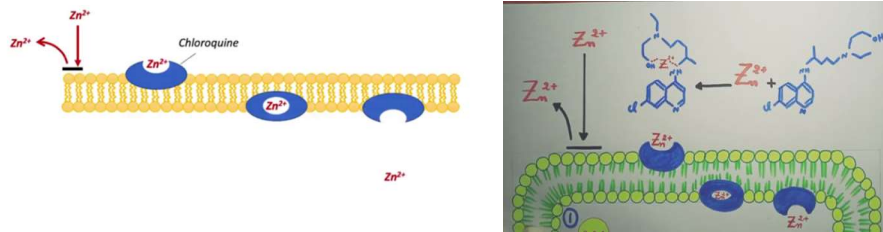


Figure 2 : Schéma simplifié montrant la fonction Ionophore de l'Hydroxychloroquine

De plus le blocage de la transcription des ARNms viraux par le Zn^{2+} qui est l'inhibiteur le plus efficace de l'activité de la sous unité nsp12 Rdrp du SRAS-COV, les ions Zn^{2+} inhibent aussi l'activité de la sous unité nsp14 qui est chargée de la correction des erreurs de transcription pendant l'élongation en entament des liaisons avec elle et changeant sa conformation perdant ainsi sa fonction correctrice [59].

5.1.1.3 Inhibition de transcription virale en se liant aux nucléotides Uracil et Adénine

Des récentes découvertes faites à fin de proposer le mécanisme d'action de l'hydroxychloroquine vis-à-vis le SARS-COV-2. Le mécanisme consiste à : 1-Lier l'élément final Cl du HCQ par des moyens ioniques à des groupes phosphatés adjacents du nucléotide uracile; 2-Former une liaison intermoléculaire à l'hydrogène d'un groupe NH du HCQ à un élément oxygène ouvert de l'uracile; 3- Liant le groupe final OH du HCQ par des moyens ioniques avec des groupes phosphatés adjacents du nucléotide adénine [54].

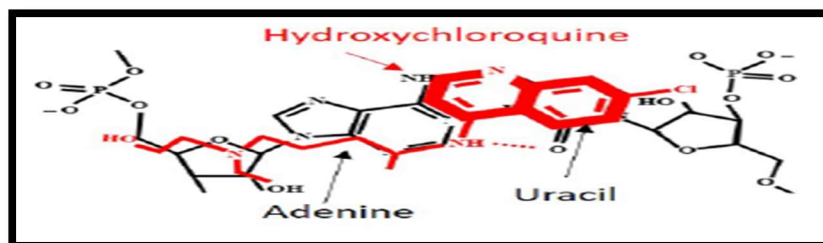


Figure 3 : schéma qui représente le mode d'action de HCQ en se liant aux nucléotides de l'ARN viral [54].

5.1.2 Doses et mode d'administration :

400 mg par la bouche tous les 12 h / 1er jour, puis 200 mg par la bouche tous les 12 h/ 4 jours qui restent ; dosage alternatif : 400 mg par la bouche 5 j ou 200 mg par la bouche 3 fois/jour pour 10 j. Disponible en comprimés de 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine (sel) = 155 mg de base d'hydroxychloroquine. Administration : Le fabricant ne recommande pas de broyer les comprimés; cependant, certaines sources suggèrent que les comprimés peuvent être écrasés et dispersés avec de l'eau ou mélangés dans une solution orale, et de même pour l'Azithromycine [55] [53].

Chapitre 5 : Différentes stratégies et protocoles pour traiter la covid-19

5.1.3 Contre-indications

Hypersensibilité très fréquents : diarrhée fréquents : maux de tête, vomissements, nausées, douleurs abdominales, anomalie de la numération formule sanguine [55].

5.2 Le Remdesivir

Le Remdesivir (RDV, GS-5734) est un nouveau médicament antiviral de la catégorie analogique nucléotidique. Le médicament a été développé par Gilead, et le premier développement du médicament était contre le virus Ebola (EBOV), il a également des effets inhibiteurs sur une variété de virus tels que le coronavirus. Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a examiné la demande de Remdesivir visant à traiter le Covid-19 présentée par l'entreprise et a accordé l'autorisation d'étude du nouveau médicament en février 2020 [60].

Le Remdesivir (GS-5734) est un antiviral à petite molécule à large spectre qui a démontré son activité contre les virus à ARN dans plusieurs familles, y compris les coronaviridés (comme le Sarscov, et les souches de coronavirus des chauves-souris capables d'infecter les cellules épithéliales respiratoires humaines), Paramyxoviridae (comme le virus de Nipah) et Filoviridae (comme le virus d'Ebola) [61].



Figure 4 : La forme Prodrug (inactive) et la forme active de Remdesivir (GS-441524)

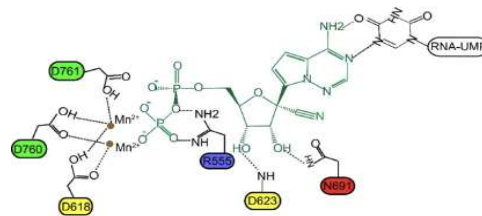
5.2.1 Mode d'action

Le SARS-COV-2 est un virus d'ARN, Les virus de l'ARN comptent sur l'enzyme de polymérase d'ARN pour développer la chaîne d'ARN. Le Remdesivir Bloque cette polymérase, ce qui signifie que l'ARN ne peut pas se développer [60].

Chapitre 5 : Différentes stratégies et protocoles pour traiter la covid-19

En tant que analogue nucléoside, le Remdesivir agit comme un inhibiteur de Rdrp, ciblant le processus de réplication du génome viral. Après que l'hôte métabolise le Remdesivir en NTP actif, le métabolite entre en concurrence avec l'adénosine triphosphate (ATP; le nucléotide naturel normalement utilisé dans ce processus) pour être incorporé dans le brin d'ARN naissant. L'incorporation de ce substitut dans le nouveau brin entraîne l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ARN [61] [62].

Lorsqu'il est incorporé à un endroit précis de la chaîne d'ARN, le Remdesivir provoque l'inhibition de la synthèse de l'ARN à 5 nucléotides jusqu'au site de l'incorporation du médicament, ce qui retarde la terminaison en chaîne, [63] et l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ARN, stoppant la croissance du brin de l'ARN après quelques nucléotides supplémentaires sont ajoutés [64].



2019-nCoV nsp12-Remdesivir

Figure 5 : Modèle d'incorporation de Remdesivir en 2019-nCoV nsp12 [65].

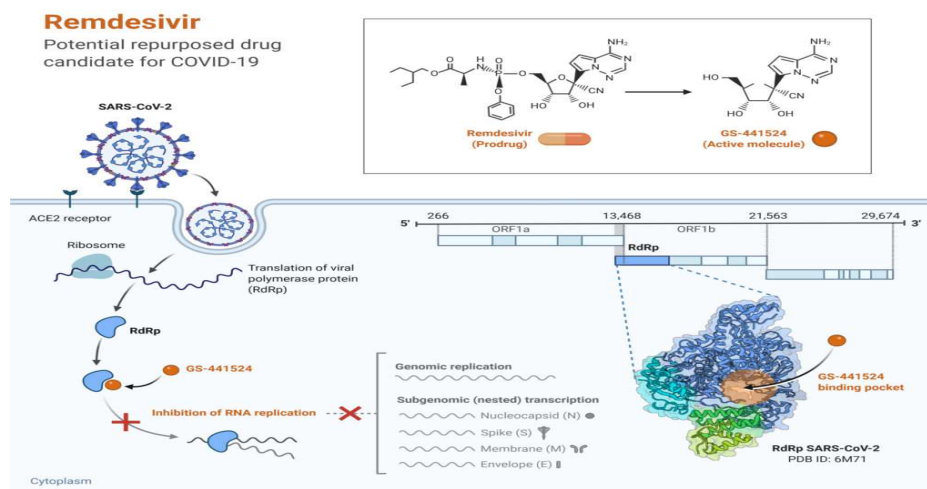


Figure: Schéma représentatif du mode d'action du Remdesivir

5.2.2 Doses et mode d'administration

200 mg 1, 100 mg par perfusion IV de 24 h. Disponible en flacon de 5 mg/mL (reconstitué).
Ajustement de la dose : Rein : Non recommandé pour la GFR <30. Aucun ajustement de la dose rénale/hépatique n'est actuellement recommandé, mais des doses de maintien peuvent

Chapitre 5 : Différentes stratégies et protocoles pour traiter la covid-19

être prises en compte si des toxicités importantes se produisent. Administration : Perfusion IV de 30 min [55].

5.2.3 Contre-indications

Critères d'exclusion basés sur des protocoles spécifiques [55].

5.2.4 Toxicité

Transaminases élevées (réversibles), lésions rénales [55].

5.3 Lopinavir/Ritonavir

La combinaison Lopinavir/Ritonavir a été efficace contre le Cov-SRMO dans des études antérieures sur des animaux de laboratoire [66], Compte tenu de cela, la combinaison a récemment été essayée dans le traitement du SRAS-Cov-2 [67].

Lopinavir subit un métabolisme important dans le foie par les enzymes microsomales « CYP3A4 » et « CYP3A5 ». Le Ritonavir inhibe l'enzyme CYP3A4 et entraîne une augmentation des concentrations de Lopinavir lorsque les deux médicaments sont administrés conjointement [68].

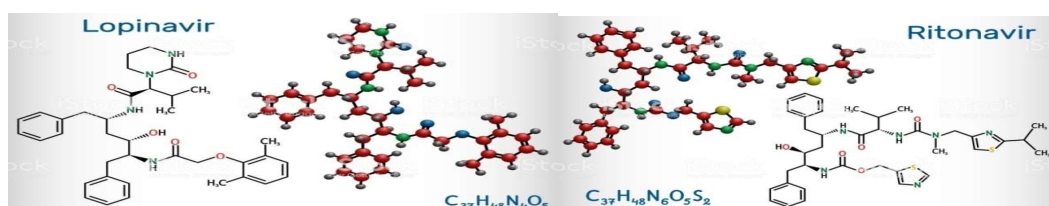


Figure 6 : Structures chimiques du Lopinavir et le Ritonavir

5.3.1 Mode d'action

Il est suggéré que les inhibiteurs de la protéase comme le Lopinavir agissent en inhibant la protéase de type 3-chymotrypsine des coronavirus. L'inhibiteur doit être « boosté » avec un autre inhibiteur de la protéase du VIH appelé ritonavir (généralement indiqué par « /r »: lopinavir/r et darunavir/r) empêchant ainsi la formation de la Protéine future Rdrp [69].

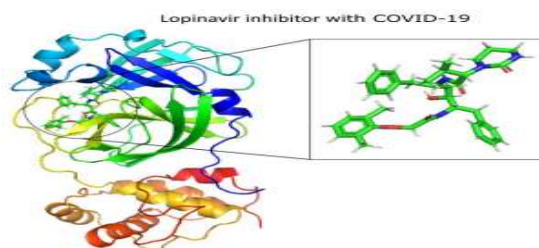


Figure 7 : Représentation de COVID-19 Mpro avec inhibiteurs antiviraux, Lopinavir [70].

Chapitre 5 : Différentes stratégies et protocoles pour traiter la covid-19

5.3.2 Doses et mode d'administration

400 mg/100 mg par voie orale toutes les 12 heures/14 jours. Disponible sous forme de : Lopinavir/Ritonavir, comprimés de 200 mg/50 mg; Lopinavir/Ritonavir, comprimés de 100-/50 mg; Lopinavir/Ritonavir 400-mg/100-mg par solution orale de 5 mL (peut être administré par des tubes d'alimentation compatibles avec l'éthanol et le propylène glycol, contient 42 % d'alcool). Administration : Restrictions alimentaires : Comprimés, prendre sans égard aux repas; solution orale, prendre avec les aliments. Ne pas écraser les comprimés; solution orale non recommandée avec les tubes d'alimentation en polyuréthane [1].

5.3.3 Contre-indications

Hypersensibilité au Lopinavir/Ritonavir ou à l'un de ses ingrédients, y compris le Ritonavir. Coadministration avec des médicaments fortement dépendants de CYP4503A. Co-administration avec des inducteurs puissants CYP450 3A [1].

5.4 Le Favipiravir

Le Favipiravir, auparavant connu sous le nom de T-705, est un promédicament d'un nucléotide de purine, le favipiravir ribofuranosyl-5 -triphosphate. La plupart des données précliniques du favipiravir sont dérivées de son activité grippale et Ebola; cependant, l'agent a également démontré son activité routière contre d'autres virus à ARN. In vitro, la CE50 du Favipiravir contre Sarscov-2 était présente [71] [1].

Des études réalisées sur des volontaires japonais en bonne santé ont montré que la concentration plasmatique maximale de Favipiravir s'était produite 2 heures après l'administration orale, Le taux de fixation des protéines plasmatiques du favipiravir était de 54 % chez les humains. Les pourcentages de fixation du favipiravir à l'albumine sérique humaine et à la glycoprotéine acide $\alpha 1$ étaient de 65 % et 6,5 %. Respectivement, Le médicament parent subit un métabolisme dans le foie principalement par l'aldéhyde oxydase (AO), et partiellement par la xanthine oxydase, produisant un métabolite oxydatif inactive T-705M1 excrété par les reins, sa biodisponibilité >95 % [71] [72]. Un rapport de [2] a montré que le Favipiravir était efficace pour réduire l'infection au SRAS-Cov-2 in vitro. Cette étude a mis en évidence le Favipiravir comme intervention clinique potentielle pour le COVID-19 [72].

Chapitre 5 : Différentes stratégies et protocoles pour traiter la covid-19

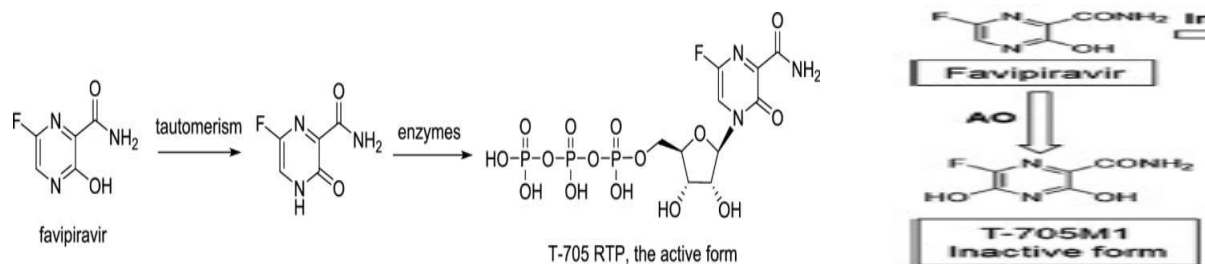


Figure 8 : Métabolisation et activation, élimination du Favipiravir

5.4.1 Mode d'action

Le Favipiravir est incorporé dans les cellules et converti en favipiravir ibofuranosyl-5 -triphosphate (favipiravir-RTP) par les cellules hôtes. La forme triphosphate, favipiravir-RTP, inhibe l'activité de la polymérase d'ARN dépendante (RdRp) des virus d'ARN. AO, aldéhyde oxydase; RMP, ribosyl monophosphate [1] [73].

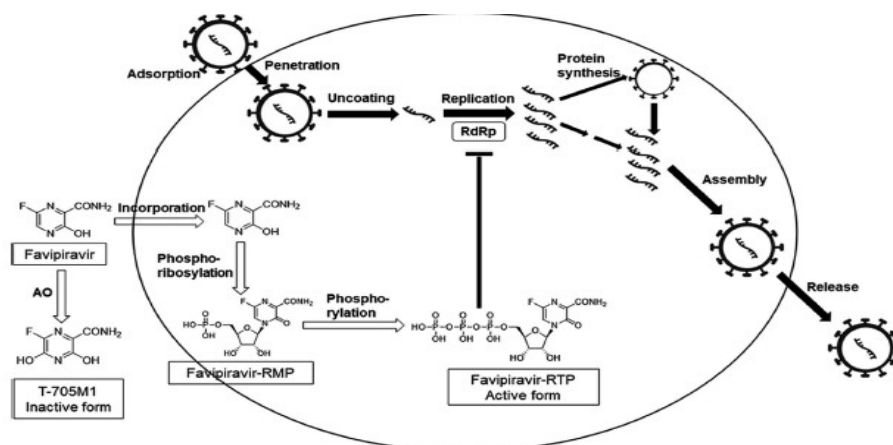


Figure 9 : Mécanisme d'action du Favipiravir (T-705) contre le virus [73]

5.4.2 Doses et mode d'administration

Les doses varient en fonction de l'indication, données limitées disponibles : 200 mg comprimé, l'administration est voie Orale, comprimé peut être écrasé ou mélangé avec du liquide [1].

5.4.3 Contre-Indications

Critères d'exclusion basés sur des protocoles spécifiques [1].

5.5 Le mésylate de Nafamostat

Le mésilate de nafamostat (Buipel™), (6-amidino-2-naphthyl-4-guanidino benzoate-diméthanosulfone) est un inhibiteur éprouvé et synthétique de la sérine protéase approuvé au Japon pour le traitement de la pancréatite aiguë, la coagulation intravasculaire disséminée et

Chapitre 5 : Différentes stratégies et protocoles pour traiter la covid-19

l'anticoagulation dans la circulation extracorporelle [74]. Le Mésylate de Nafamostat a été identifié pour inhiber la fusion de la membrane virale à médiation protéique MERS-Cov S avec les cellules hôtes du poumon exprimant le TMPRSS2 en inhibant l'activité de la protéase TMPRSS2 [75] [76].

5.5.1 Mode d'action

Le nafamostat peut empêcher la fusion de l'enveloppe du virus avec les membranes de surface des cellules hôtes en Inhibant de l'Enzyme TMPRSS2 (Transmembrane Protease Serine Subfamily Member 2) par établissement d'interactions moléculaires covalentes, diminuant ainsi l'entrée du SRAS-Cov-2 [77] [75].

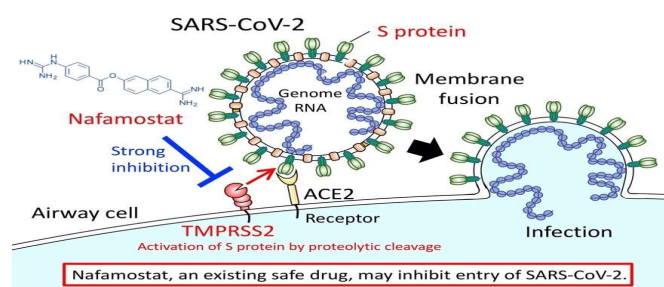


Figure 10 : Mécanisme d'action du Nafamostat [78].

5.5.2 Doses et mode d'administration

Le Mesilate de nafamostat a été administré par voie intraveineuse à une dose quotidienne de 240 mg pendant 5 jours [75] [74].

5.5.3 Toxicité et Contre-indications

Douleur abdominale typique, niveaux anormalement élevés d'enzymes pancréatiques sériques et résultats caractéristiques de l'AP sur l'imagerie abdominale transversale [74].

5.6 Arbidol (Umifenovir)

Arbidol (Umifenovir) est un agent antiviral à large spectre qui est maintenant largement utilisé en Chine en raison de son utilisation dans le traitement de la grippe et récemment son efficacité potentielle dans le traitement de COVID-19. Plusieurs études in vitro indiquent qu'Arbidol a un effet inhibiteur sur le coronavirus [79] [80] et que son dérivé, le mésylate d'Arbidol, est encore plus fort contre le Cov-SRAS [80].

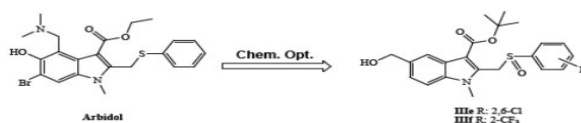


Figure 11 : Structure et métabolisation d'activation de l'Arbidol

Chapitre 5 : Différentes stratégies et protocoles pour traiter la covid-19

5.6.1 Mode d'action

Arbidol est pris en sandwich entre les hélices de trimérisation de deux protomères : K776, R1019, N1023, L1024, T1027 (chaîne A) et E780, K947, E1017, S1021, L1024 (chaîne B) avec une interface enfouie totale de ~900 Å² pour trois régions de liaison Arbidol. Il pourrait être donc un médicament potentiel pour traiter le COVID-19 [81]. La glycoprotéine transitoire du SRAS-Cov-2 est la cible pharmaceutique d'Arbidol, et a suggéré le mode de liaison possible avec les résidus et le mécanisme d'action clés qui interagissent, ce qui permet à Arbidol de bloquer ou d'entraver efficacement la trimérisation de la glycoprotéine transitoire du SRAS-Cov-2, qui est la clé de l'adhérence et de l'entrée des cellules [82]. Le blocage de la trimérisation de la glycoprotéine transitoire du SRAS-Cov-2 entraîne également la formation d'un virus nu ou immature qui est moins infectieux [81].

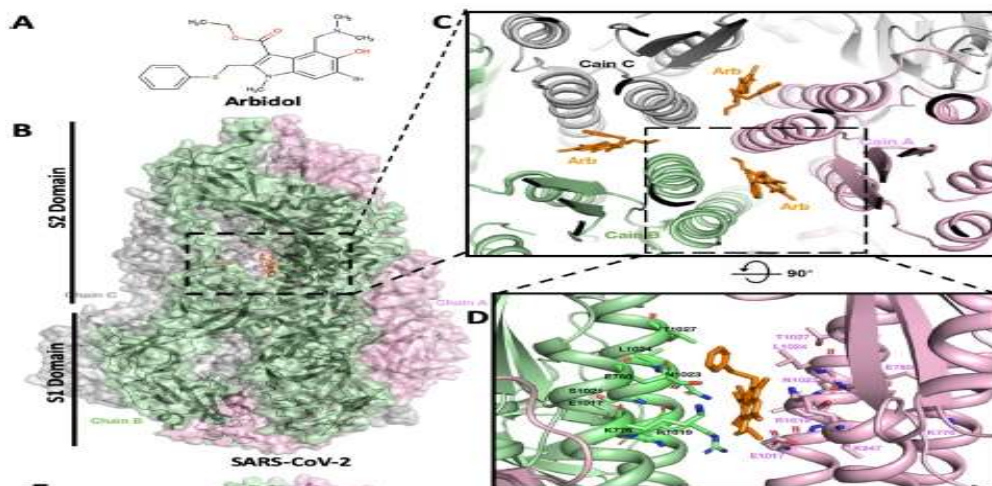


Figure 12 : Site de liaison d'Arbidol sur la glycoprotéine de l'épi SRAS-Cov-2. (A) Structure moléculaire bidimensionnelle d'Arbidol. (B) Vue de côté et vue d'ensemble de la structure tridimensionnelle d'Arbidol en complexe avec glycoprotéine transitoire SARS-Cov-2 (modèle de surface). (C) Région de liaison Arbidol dans la glycoprotéine transitoire SARS-Cov-2 (vue de dessus). (D) Modèle de caricature montrant le site de liaison Arbidol et les résidus latéraux clés de la chaîne (étiquetés en conséquence) de glycoprotéine de SARS-Cov-2 impliquée dans l'interaction avec Arbidol (orange) [81].

5.6.2 Doses et mode d'administration :

200mg toutes les 8 heures par voie orale de 7 à 14 jours. Disponible en tant que (non aux États-Unis) : 50 mg et 100 mg comprimés, capsules et granules. Ajustements de dose : Rein : aucun ajustement de dose nécessaire. Hépatique : Aucune recommandation spécifique disponible, attention chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique. Administration : Biodisponibilité 40 % [1].

5.6.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'Arbidol [1].

Chapitre 6 :
Résultats cliniques de
l'efficacité des différents
protocoles

Chapitre 6 : Résultats cliniques de l'efficacité des différents protocoles

6.1 Hydroxychloroquine + Azithromycin

La présente analyse, des patients ont reçu de l'hydroxychloroquine et autres étaient des patients témoins. Les patients traités à l'hydroxychloroquine étaient plus âgés que les patients témoins (51,2 ans contre 37,3 ans). Parmi les patients traités à l'hydroxychloroquine, six ont reçu de l'azithromycine (500mg le jour1, suivie de 250 mg par jour pendant les quatre jours suivants) pour prévenir la surinfection bactérienne et ont été maintenus sous contrôle électrocardiogramme quotidien [83].

6.1.1 Résultats

La proportion de patients qui ont eu des résultats PCR négatifs dans les échantillons nasopharyngés différait considérablement entre les patients traités et les témoins aux jours 3-4-5 et 6 après l'inclusion. Au jour 6 après l'inclusion, 70 % des patients traités à l'hydroxychloroquine ont été guéris virologiquement comparativement à 12,5 % dans le groupe témoin ($p = 0,001$). Lorsqu'on compare l'effet du traitement à l'hydroxychloroquine en tant que médicament unique et l'effet de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine en combinaison, la proportion de patients ayant obtenu des résultats négatifs à la PCR dans les échantillons nasopharyngés était significativement différente entre les deux groupes aux jours 3-4-5 et 6 après l'inclusion. 100% des patients traités avec une combinaison d'hydroxychloroquine et d'azithromycine ont été guéris virologiquement comparativement à 57,1 % des patients traités avec de l'hydroxychloroquine seulement et à 12,5 % dans le groupe témoin ($p < 0,001$) [83].

	Day3 post inclusion			Day4 post inclusion			Day5 post inclusion			Day6 post inclusion		
	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value
Control patients	1/16	6.3	0.002	4/16	25.0	0.05	3/16	18.8	0.002	2/16	12.5	<0.001
Hydroxychloroquine treatment only	5/14	35.7		7/14	50.0		7/14	50.0		8/14	57.1	
Hydroxychloroquine and azithromycin combined treatment	5/6	83.3		5/6	83.3		6/6	100		6/6	100	

Tableau 1 : Ce tableau qui montre la proportion de patients ayant une guérison virologique (PCR nasopharyngée négative) par jour, chez les patients ayant reçu de l'hydroxychloroquine seulement dans le cadre de la COVID-19, chez les patients ayant reçu de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine en association, et chez les patients témoins ayant reçu de la COVID-19 [83].

Chapitre 6 : Résultats cliniques de l'efficacité des différents protocoles

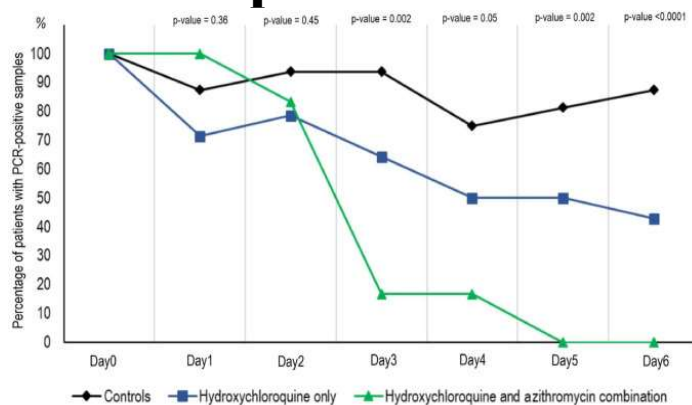


Figure 1 : Pourcentage de patients ayant reçu des échantillons nasopharyngés positifs à la PCR, de l'inclusion au jour6 après l'inclusion chez les patients atteints de COVID-19 traités à l'hydroxychloroquine seulement, chez les patients atteints de COVID-19 traités à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine combinée et chez les patients témoins atteints de COVID-19 [83].

6.1.2 Discussion

Cette étude montre que l'hydroxychloroquine est efficace pour éliminer le transport nasopharyngé viral du SRAS-CoV-2 chez les patients atteints de la COVID-19 en seulement trois à six jours, chez la plupart des patients. Une différence significative a été observée entre les patients traités à l'hydroxychloroquine et les témoins dès le 3^{ème} jour suivant l'inclusion. Ces résultats sont d'une grande importance parce qu'un article récent a montré que la durée moyenne de l'excrétion virale chez les patients souffrant de la COVID-19 en Chine était de 20 jours (jusqu'à 37 jours pour la plus longue durée) [84].

Très récemment, une équipe chinoise a publié des résultats d'une étude démontrant que la chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent le SRAS-CoV-2 in vitro avec l'hydroxychloroquine (CE50 = 0,72 % μ M) se sont révélées plus puissantes que la chloroquine (CE50 = 5,47 % μ M). [85] Ces résultats in vitro assurent les résultats cliniques de Raoult *et al.* (20 Mars 2020). Le profil de toxicité de l'hydroxychloroquine chez l'humain, plus sûr que celui de la chloroquine, permet d'obtenir des doses cliniques d'hydroxychloroquine supérieures à la CE50 observée in-vitro [85].

Les résultats préliminaires suggèrent également un effet synergique de la combinaison d'hydroxychloroquine et d'azithromycine. Il a été démontré que l'azithromycine est active in vitro contre les virus Zika et Ebola [86] et prévient les perfusions graves des voies respiratoires lorsqu'elle est administrée à des patients souffrant d'une infection virale [87]. Cette constatation devrait être examinée plus à fond pour savoir si une combinaison est plus efficace, surtout dans les cas graves. D'autres études sur cette combinaison sont

Chapitre 6 : Résultats cliniques de l'efficacité des différents protocoles

nécessaires, car une telle combinaison peut à la fois agir comme un antiviral contre le SRAS-CoV-2 et prévenir les super-infections bactériennes [83].

6.2 Remdesivir

Ils ont fourni Remdesivir à des patients hospitalisés avec le Covid-19, la maladie causée par l'infection par le SRAS-Cov-2. Les patients atteints d'une infection confirmée par le SRAS-Cov-2 présentaient une saturation en oxygène de 94 % ou moins pendant qu'ils respiraient dans l'air ambiant ou recevaient du soutien en oxygène. Les patients ont reçu une dose de Remdesivir de 10 jours, soit 200 mg administrés par voie intraveineuse le jour 1, suivie de 100 mg par jour pendant les 9 jours restants du traitement [88].

6.2.1 Résultats

Sur un suivi médian de 18 jours après avoir reçu la première dose de Remdesivir, 68 % des patients ont montré une amélioration dans la catégorie du soutien en oxygène, tandis que 15 % des patients ont montré une aggravation. Une amélioration a été observée chez les patients qui respiraient de l'air ambiant et ceux qui recevaient de l'oxygène d'appoint à faible débit [88].

		No. of Patients in Oxygen-Support Group at Baseline (%)			
		Invasive (N=34)	Noninvasive (N=7)	Low-flow oxygen (N=10)	Ambient air (N=2)
Category on ordinal scale →		5	4	3	2
No. of Patients in Oxygen-Support Group after Treatment (%)	Death	6 (18)	1 (14)	0	0
	Invasive	9 (26)	1 (14)	0	0
	Noninvasive	3 (9)	0	0	0
	Low-flow oxygen	0	0	0	0
	Ambient air	8 (24)	0	0	0
	Discharged	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
	Improvement	19 (56)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
Category on ordinal scale ↑					

Figure 2 : État du soutien en oxygène de départ et après le traitement [88].

Pour chaque catégorie de soutien en oxygène, les pourcentages ont été calculés avec le nombre de patients au point de référence comme dénominateur. L'amélioration (cellules bleues), l'absence de changement (beige) et l'aggravation (gris) de l'état du support d'oxygène sont indiquées. La ventilation invasive comprend la ventilation mécanique invasive, l'oxygénation membranaire extracorporelle (ECMO), ou les deux. La ventilation non invasive comprend l'oxygénothérapie nasale à haut débit, la ventilation à pression positive non invasive (NIPPV), ou les deux [88].

Chapitre 6 : Résultats cliniques de l'efficacité des différents protocoles

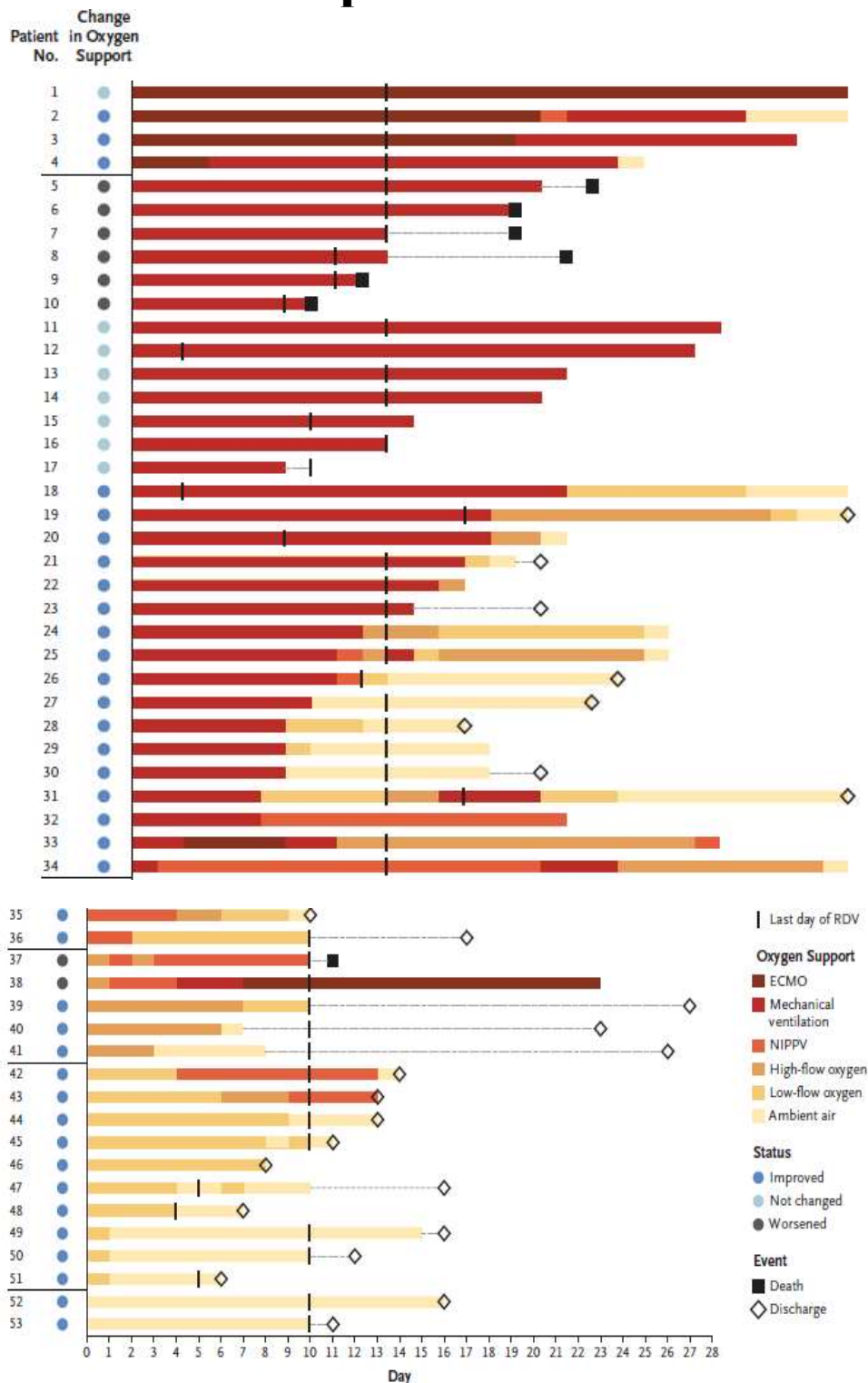


Figure 3 : Changements de l'état de soutien à l'oxygène par rapport à l'état de référence chez les patients individuels [88].

Au départ, 30 patients (57 %) recevaient une ventilation mécanique et 4 (8 %) recevaient une oxygénation de la membrane extracorporelle. Au cours d'un suivi médian de 18 jours, 36 patients (68 %) ont connu une amélioration de la classe de soutien en oxygène, dont 17 des 30 patients (57 %) recevant une ventilation mécanique qui ont été extubés. Au total, 25 patients

Chapitre 6 : Résultats cliniques de l'efficacité des différents protocoles

(47 %) ont reçu leur congé et 7 (13 %) sont décédés; la mortalité était de 18 % (6 sur 34) chez les patients recevant une ventilation invasive et de 5 % (1 sur 19) chez ceux ne recevant pas de ventilation invasive [89].

6.2.2 Discussion

Il est important de noter que seulement 1 des 199 patients de cet essai recevaient une ventilation invasive au départ. Dans les séries de cas et les études de cohorte, principalement en Chine, des taux de mortalité de 17 à 78 % ont été signalés dans les cas graves, définis par le besoin d'admission dans une unité de soins intensifs, la ventilation invasive, ou les deux. Parmi 201 patients hospitalisés à Wuhan, En Chine, la mortalité était de 22 % dans l'ensemble et de 66 % (44 sur 67) chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive. À titre de comparaison, le taux de mortalité de 13 % observé dans cette cohorte d'usage compassionnel Remdesivir est remarquable, compte tenu de la gravité de la maladie chez cette population de patients. 64 % des patients traités par Remdesivir recevaient une ventilation invasive au départ, dont 8 % recevaient de l'ECMO, et la mortalité dans ce sous-groupe était de 18 % (comparativement à 5,3 % chez les patients recevant de l'oxygène non invasif), et la majorité (75 %) des patients étaient de sexe masculin, étaient âgés de plus de 60 ans et présentaient des conditions coexistantes [88].

Malheureusement, le programme d'usage compassionnel n'a pas recueilli de données sur la charge virale pour confirmer les effets antiviraux du Remdesivir ou toute association entre la charge virale de base et la suppression virale, le cas échéant, et la réponse clinique. De plus, la durée du traitement par Remdesivir n'était pas tout à fait uniforme dans cette étude, en grande partie parce que l'amélioration clinique permettait de quitter l'hôpital. L'efficacité d'un traitement de plus courte durée (p. ex., 5 jours, comparativement à 10 jours), qui permettrait de traiter un plus grand nombre de patients pendant la pandémie, est évaluée dans le cadre d'essais randomisés continus de ce traitement [88].

6.3 Lopinavir Ritonavir

6.3.1 Méthodes

Ils ont mené un essai randomisé, contrôlé et ouvert impliquant des patients adultes hospitalisés atteints d'une infection confirmée au SRAS-CoV-2, et une saturation en oxygène (SaO₂) de 94 % ou moins pendant qu'ils respiraient de l'air ambiant. Les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 pour recevoir le Lopinavir-Ritonavir (400 mg et 100 mg, respectivement) deux fois par jour pendant 14 jours, en plus des soins standards [90].

Chapitre 6 : Résultats cliniques de l'efficacité des différents protocoles

6.3.2 Résultat

Les patients affectés au Lopinavir-Ritonavir n'ont pas eu le temps de s'améliorer sur le plan clinique, contrairement aux patients affectés uniquement aux soins standard dans la population ayant l'intention de traiter. (Médiane, 16 jours par rapport à 16 jours; rapport de risque pour l'amélioration clinique, 1,31; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,95 à 1,80; P = 0,09). Dans la population d'intention modifiée de traiter, le délai médian avant amélioration clinique était de 15 jours dans le groupe Lopinavir-Ritonavir, comparativement à 16 jours dans le groupe de soins standard (rapport de risque, 1,39; IC à 95 %, 1,00 à 1,91). Dans la population ayant l'intention de traiter, le traitement par Lopinavir-Ritonavir dans les 12 jours suivant l'apparition des symptômes n'a pas été associée à une amélioration clinique plus rapide. Aucune différence significative n'a été observée lorsque la durée de l'amélioration clinique a été évaluée par le score NOUVELLES2 à l'entrée dans la population ayant l'intention de traiter. La mortalité après 28 jours était plus faible dans le groupe Lopinavir-Ritonavir que dans le groupe de soins standard, ainsi, les patients du groupe Lopinavir-Ritonavir sont restés moins longtemps dans l'unité de soins intensifs (USI) que ceux du groupe de soins standard. Quelques effets indésirables gastro-intestinaux étaient plus fréquents dans le groupe Lopinavir-Ritonavir, mais les effets indésirables graves étaient plus fréquents dans le groupe de soins standard [90].

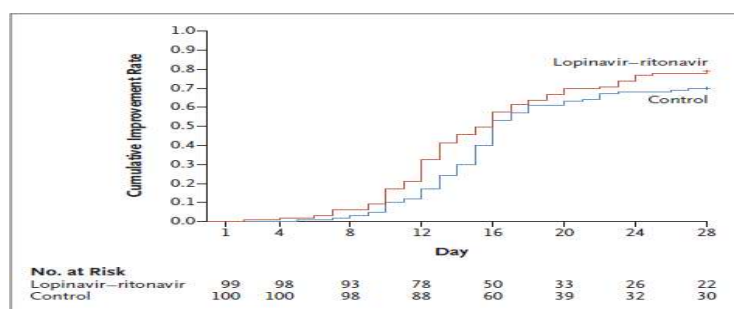


Figure 4 : Temps d'amélioration clinique [90].

6.3.3 Discussion

Cet essai a révélé que le traitement Lopinavir-Ritonavir ajouté aux soins de soutien standard n'était pas associé à l'amélioration clinique ou à la mortalité chez les patients gravement malades atteints de la COVID-19, contrairement à ce qui est associé aux soins standard seulement. Il y'avait une différence de mortalité entre le groupe Lopinavir-Ritonavir et le groupe de soins standard était numériquement plus grande chez les patients traités dans les 12 jours suivant l'apparition des symptômes que chez ceux traités plus tard. De plus, ils ont constaté que le nombre de receveurs de Lopinavir-Ritonavir qui avaient de graves

Chapitre 6 : Résultats cliniques de l'efficacité des différents protocoles

complications (lésions rénales aiguës et infections secondaires) ou nécessitant une ventilation mécanique non invasive ou invasive pour l'insuffisance respiratoire étaient moins nombreux que chez ceux qui ne recevaient pas de traitement. Ces observations sont génératrices d'hypothèses et nécessitent des études supplémentaires pour déterminer si le traitement au Lopinavir-Ritonavir administré à un certain stade de la maladie peut réduire certaines complications de la COVID-19 [90].

Ils n'ont pas constaté que l'ajout du traitement Lopinavir-Ritonavir réduisait la charge virale d'ARN ou la durée de détection de l'ARN viral comparativement aux soins de soutien standard seulement. Aucune étude n'a révélé de preuve que le Lopinavir-Ritonavir avait un effet antiviral important [90].

Près de 14 % des bénéficiaires de lopinavir-ritonavir n'ont pas pu suivre le cours complet de 14 jours. Cela était principalement dû à des événements indésirables gastro-intestinaux, y compris l'anorexie, la nausée, l'inconfort abdominal, ou la diarrhée, ainsi que deux événements indésirables graves, les deux gastrites aiguës. Ces effets secondaires, y compris les risques de lésions hépatiques, de pancréatite, d'éruptions cutanées plus graves [90].

6.4 Arbidol combiné aux Lopinavir/ritonavir

Cette étude comprenait des personnes ayant reçu un diagnostic de COVID-19 confirmé. Les patients étaient âgés de 18 ans ou plus atteints de pneumonie sans ventilation invasive ou non invasive. [91] Tous les patients admissibles ont été traités par Arbidol et LPV/r en groupe combiné ou par voie orale uniquement en monothérapie. Plus précisément, Arbidol a été administré à une dose de 200 mg toutes les 8 h et Lopinavir (400 mg)/Ritonavir (100 mg) par voie orale toutes les 12 h jusqu'à ce que le coronavirus soit détecté négatif par RT-PCR. La période d'administration est d'environ 5 à 21 jours. Tous les patients ont reçu des soins de soutien appropriés et une surveillance clinique régulière [91].

6.4.1 Résultats

La plupart des patients présentaient des niveaux élevés de protéine C-réactive, d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de créatine kinase et de D-dimère. Les caractéristiques de base étaient généralement semblables chez les patients qui ont reçu un arbitrage oral et un traitement par LPV/r, et chez ceux qui ont reçu un LPV/r par voie orale seulement, à l'exception de la dysfonction des organes chez quatre patients qui ont été admis et transférés à l'unité de soins intensifs. Dans l'ensemble, 33 % des patients ont eu besoin

Chapitre 6 : Résultats cliniques de l'efficacité des différents protocoles

d'un cathéter nasal double pour l'oxygène, 73 % de tous les patients ont reçu le traitement par immunoglobuline et 61 % ont reçu un traitement antibactérien à large spectre. Au cours de la période de traitement, des patients ont présenté des troubles digestifs, comme une légère diarrhée et des nausées, mais tous les patients n'avaient pas d'arrêt prématuré secondaire à des effets indésirables [91].

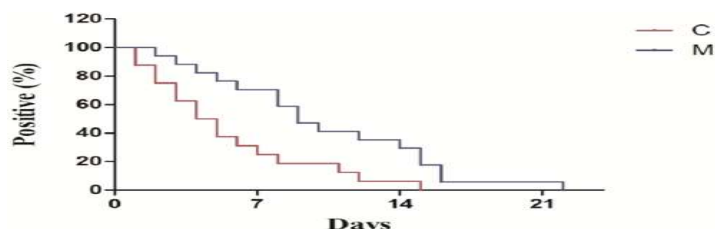


Figure 5 : Tests d'écouvillonnage nasopharyngé de l'acide nucléique du SRAS-CoV-2 par RT-PCR entre deux groupes. Note : C désigne le groupe mixte; M désigne le groupe monothérapie [91].

6.4.2 Discussion

Cette étude montre que l'Arbidol oral et le LPV/r dans le groupe combiné sont associés à un taux de conversion négatif significatif du test du coronavirus en 7 jours et 14 jours, comparativement au LPV/r uniquement dans le groupe monothérapie. De plus, la thérapie combinée est associée à une amélioration significative des tomodensitogrammes thoraciques en 7 jours. Heureusement, tous les patients n'ont pas développé d'insuffisance respiratoire aiguë pendant la période de traitement, mais il n'était pas clair si c'était un effet du médicament antiviral [91].

Ils ont supposé que la réduction de la charge virale le plus tôt possible pourrait bénéficier du retard de la progression des lésions pulmonaires. Il a été prouvé que le SRAS-CoV-2 utilise l'ACE2 comme récepteur viral pour le processus d'entrée. L'ARNm ACE2 est fortement exprimé dans le système gastro-intestinal, ce qui constitue une condition préalable à l'infection par le SRAS-CoV-2. 17 Environ 40 % de la dose totale d'Arbidol est excrétée inchangée dans les 48 heures, principalement avec les matières fécales (38 %) et beaucoup moins avec l'urine (12 %), 18 et 20 % de la LPV/r se retrouvent inchangés dans les selles. La combinaison d'Arbidol oral et de LPV/r peut atteindre une concentration fécale élevée pour arrêter la réplication virale à ce site [91].

L'examen physique et biochimique des principaux organes et systèmes n'a révélé aucune différence significative entre les groupes Arbidol et les groupes témoins, ce qui indique une bonne tolérance et l'innocuité de l'Arbidol chez les humains. 20 Les symptômes gastro-

Chapitre 6 : Résultats cliniques de l'efficacité des différents protocoles

intestinaux, comme la diarrhée et la nausée, et les niveaux élevés de bilirubine, sont une complication bien connue de la thérapie LPV/r et ont été notés précédemment [91].

6.5 Favipiravir

56 patients atteints de la COVID-19 confirmée, ont fait l'objet d'un dépistage, dont 35 étaient admissibles au volet FPV de l'étude. Au total, 91 patients COVID-19 confirmés qui avaient commencé un traitement par LPV/r. Tous les patients inscrits ont terminé le traitement et ont fait l'objet d'un suivi 14 jours après le début du traitement [92].

6.5.1 Résultats

La durée médiane de clairance virale pour les patients traités par FPV, désigné comme groupe A, a été estimée à 4 jours (IQR : 2,5-9), ce qui était beaucoup plus court que pour les patients du groupe témoin, conçu comme le groupe B, qui était de 11 jours (IQR : 8-13) ($P < 0,001$). Deux patients du groupe FPV sont devenus négatifs pour la détection de l'ARN viral dans les écouvillons nasopharyngés aux jours 18 et 21, respectivement. Chez les patients du groupe témoin, la détection de l'ARN viral est devenue négative à 27 jours près [92].

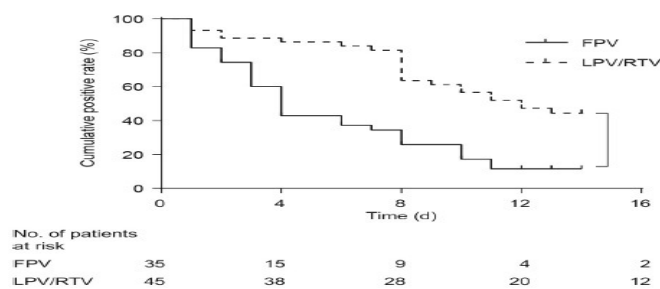


Figure 6 : Courbes de survie de Kaplan-Meier pour la durée jusqu'à la clairance virale pour les deux types de traitement antiviral ($P < 0,001$) [92].

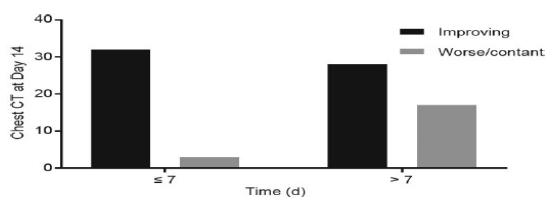


Figure 7 : Temps d'excrétion virale et amélioration de la tomodensitométrie thoracique le jour 14 après le traitement [92].

6.5.2 Discussion

Dans cette étude comparative contrôlée ouverte sur les patients atteints de la COVID-19, les patients traités par FPV semblaient avoir une clairance virale plus rapide et une meilleure imagerie thoracique que les patients traités par LPV/RTV. Toutefois, compte tenu de l'énorme influence causée par la propagation de la COVID-19 à l'échelle mondiale, ces

Chapitre 6 : Résultats cliniques de l'efficacité des différents protocoles

résultats pourraient fournir des renseignements utiles sur les traitements de cette nouvelle maladie [92].

Le FPV, connu sous le nom de promédicament, est un nouvel inhibiteur de l'ARN polymérase dépendant de l'ARN (RdRp), qui s'est révélé efficace dans le traitement de la grippe et du virus Ebola [93] [94]. Récemment, un rapport de Wang et al. (2020) a montré que la FPV et le Remdesivir étaient efficaces pour réduire l'infection au SRAS-CoV-2 in vitro. Cette étude a mis en évidence la FPV comme intervention clinique potentielle pour la COVID-19 [95].

La présente étude a également révélé que la clairance virale précoce a contribué à l'amélioration de l'imagerie thoracique le 14^e jour. Cette constatation suggère que l'amélioration de la maladie peut dépendre de l'inhibition du SRAS-CoV-2 et que la FPV contrôle la progression de la COVID-19 en inhibant le SRAS-CoV-2. Jusqu'à tout récemment, la pathogenèse de la COVID-19 n'était pas bien clarifiée. Étant donné que l'infection par le SRAS-CoV-2 était considérée comme auto-limitée et caractérisée par une réaction inflammatoire systémique, le traitement symptomatique et de soutien était principalement recommandé par l'OMS et la Commission nationale de la santé de la RPC. Cette description est similaire à celle du CoV-SRMO, pour lequel des interventions thérapeutiques non spécifiques sont souvent introduites pour prévenir la morbidité et la mortalité graves [96].

Dans la présente étude, la période de clairance virale a été introduite comme paramètre primaire pour évaluer l'effet antiviral de la FPV sur le SRAS-CoV-2 et déterminer avec succès la priorité de la FPV. La relation entre le temps de clairance virale et l'amélioration de l'image CT indique que la clairance virale est un substitut idéal pour le paramètre clinique. Une des limites de la présente étude était que la relation entre le titre viral et le pronostic clinique n'était pas bien clarifiée. Les recherches futures pourraient porter davantage attention à ce point [92].

Conclusion

Conclusion

Conclusion

La pandémie de COVID-19 représente la plus grande crise de santé publique mondiale de cette génération. La rapidité et le volume des essais cliniques lancés pour étudier les traitements possibles de la COVID-19 mettent en évidence la nécessité et la capacité de produire des données probantes de grande qualité même en plein milieu d'une pandémie. Les médicaments présentés dans les présents examens sont des modalités pharmacologiques possibles de la COVID-19, mais la plupart d'entre eux sont proposés en fonction de leur mécanisme pharmacologique possible pour cibler l'entrée du virus, la réplication et les complications connexes. La gestion de la COVID-19 évolue rapidement, car toutes les thérapies disponibles font actuellement l'objet d'essais cliniques et des renseignements continueront d'émerger au sujet de la thérapie pharmacologique contre le SRAS-CoV-2. En attendant l'élaboration de lignes directrices cliniques, la justification de l'utilisation des thérapies devrait être assurée par des protocoles locaux fondés sur l'expertise.

Dans cette recherche on a rassemblé les données concernant la Pathologie que le SARS-Cov-2 provoque une fois entré dans nos cellules et il s'est avéré que le SARS-Cov-2 cible plusieurs types de cellules et engendre plusieurs complications au sein de notre organisme , ainsi que les différents traitements ou protocoles adoptés (à base de Repositioning) et leurs efficacités. Selon ces données récoltées chaque traitement ou protocole démontre son degré ou taux d'efficacité par rapport à des résultats cliniques significatifs ou non significatifs entre les groupes dont ils ont reçus les traitements et les groupes témoins.

Dans la cohorte de patients hospitalisés pour un Covid-19 sévère qui ont été traités avec Remdesivir à usage compassionnel, une amélioration clinique a été observée chez 36 des 53 patients (68 %). La mesure de l'efficacité nécessitera des essais randomisés et contrôlés de Remdesivir. Notant qu'aucun avantage n'a été observé avec le traitement au Lopinavir-ritonavir au-delà des soins standard. Nous avons constaté que le traitement Lopinavir-ritonavir n'a pas accéléré de façon significative l'amélioration clinique, réduit la mortalité ou réduit la détectabilité de l'ARN viral de la gorge chez les patients atteints de la COVID-19 grave , pour le protocole Arbidol combiné avec LPV/r les patients pourrait bénéficier de retarder la progression des lésions pulmonaires et réduire la possibilité de transmission respiratoire et gastro-intestinale pour diminuer la charge virale de la COVID-19 et contenant une concentration fécale élevée . En ce qui concerne le traitement à base du Favipirafir on a remarqué que la FPV donnait de résultats très encourageants chez les patients atteints de COVID-19 en termes de diminution de la progression de leur maladie et leur charge virale.

Conclusion

Ces résultats ont fourni des preuves préliminaires pour le traitement de l'infection au SRAS-CoV-2. De plus, l'introduction de la période de clairance virale, qui peut être utilisée comme paramètre primaire pour les essais sur le traitement antiviral, et qui pourrait être un substitut utile pour la conception de protocoles d'étude des traitements liés à la COVID-19 également. En fin par rapport au Traitement à base d'Hydroxychloroquine + Azithromycin de tels meilleurs résultats sont prometteurs et ouvrent la possibilité d'une stratégie internationale aux décideurs pour lutter contre cette infection virale émergente en temps réel, même si d'autres stratégies et recherches incluant le développement de vaccins pourraient également être efficaces, mais seulement dans la suite. Il est recommandé donc que les patients atteints de la COVID-19 soient traités à l'Hydroxychloroquine et à l'Azithromycin afin de guérir leur infection et de limiter la transmission du virus à d'autres personnes dans le monde afin de freiner la propagation de la COVID-19 en prenant en compte les risques et dangers d'automédications.

Grâce à ces données préliminaires nous pouvons dire que le traitement le plus efficace entre eux et celui de l'Hydroxychloroquine + l'Azithromycin puis le Favipiravir, viendra après le Remdesivir, et en fin l'Arbidol combiné au Lopinavir/ritonavir qui c'est derniers appliqué a eu seules n'ont montrés aucune différence significative. Finalement ces informations devraient éclairer les études et des essais futures visant à évaluer ces médicaments et d'autres dans le traitement de cette infection.

Références Bibliographiques

- [1] M.James Sanders, Marguerite L. Monogue, Tomasz Z. Jodlowski; Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinical Review & Education 13 Avril 2020.
- [2] Wang Yeming et al.; Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial; The Lancet; 29 Avril 2020.
- [3] Maha Saber-Ayad, Mohamed A. Saleh and Eman Abu-Gharbie;The rationale for potential pharmacotherapy of COVID-19; Peer-reviewed version available at Pharmaceuticals 2020;10 Mai 2020.
- [4] Nicholls Jhon et al.; Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures;The Lancet; 7 Mai 2020.
- [5] Pascal Meylan; Origine de SARS-CoV-2 : le probable et le possible; Rev Med Suisse 2020.
- [6] Berta Philipe et Siatka Christian; Le virus SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19 : données moléculaires; SALLES PROPRES Le magazine de maîtrise de la contamination; 15 Avril 2020.
- [7] Schmidtke Peter; SARS-CoV-2 - part 2 - From the viral genome to protein structures-site: "discngine" 27 Mars 2020.
- [8] Yu chen,Qianyun Liu,Deyin Guo; Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis; JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY WILEY; 21 Janvier 2020.
- [9] Mouton Carolline; Transmission du Covid-19 : modes, contagiosité et survie du virus sur des surfaces inertes; ResearchGate; 20 Avril 2020.
- [10] Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé (Santé publique Ontario). Les voies de transmission de la COVID-19 : ce que nous savons jusqu'à présent. Toronto, ON. Imprimeur de la Reine pour l'Ontario, 16 juillet2020.
- [11] Vivaldo Gomes da Costa, Marcos Lázaro Moreli, Marielena, Vogel Saivish; The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century; Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature; 22 Avril 2020.
- [12] Jie Cui, Fang Li ,Zheng-Li Shi; Origin and evolution of pathogenic coronaviruses; nature review Microbiology, 10 decembre 2018.
- [13] Qiurong Ruan, Kun Yang , Wenxia Wang , Lingyu Jiang and Jianxin Song; Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China; Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature; 3 Mars 2020.
- [14] Miriam Merad and Jerome C. Martin; Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages; PROGRESS; 6 Mai 2020.
- [15] Site : "New scientist", Février 2020.
- [16] Matthew Zirui Tay, Chek Meng Poh, Laurent Rénia , Paul A. MacAry and Lisa F. P. Ng; The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention; REVIEWS 28 Avril 2020.
- [17] Zhe Xu et al., 8 Avril 2020.
- [18] Gubernatorova, Gorshkova, Polinova, M.S. Drutskaya.; IL-6: Relevance for immunopathology of

SARS-CoV-2; ELSEVIER; 20 Mai 2020.

- [19] Wenzhong Liu, Hualan Li; COVID-19:Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism; School of Computer Science and Engineering, Sichuan University of Science & Engineering, Zigong, 643002, China, School of Life Science and Food Engineering, Yibin University, Yibin,644000, China; Avril 2020.
- [20] Miriam Merad and Jerome C. Martin; Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages; PROGRESS; 6 Mai 2020.
- [21] YumikoImai et al.,; Identification of Oxidative Stress and Toll-like Receptor 4 Signaling as a Key Pathway of Acute Lung Injury;cell; 18 Avril 2008.
- [22] Judith A.Berliner et Andrew D. Watson; A Role for Oxidized Phospholipids in Atherosclerosis ;PERSPECTIV E; 2008.
- [23] YumikoImai et al.,; Identification of Oxidative Stress and Toll-like Receptor 4 Signaling as a Key Pathway of Acute Lung Injury;cell; 18 Avril 2008.
- [24] Fei Zhou et al .,; Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study;The Lancet; 9 Mars 2020.
- [25] Yan Zhang et al.,; Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19; The new england journal of medicine; 23 Avril 2020.
- [26] Paul Gabarre et al .,; Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19; Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature; 12 Juin 2020.
- [27] Abdul Mannan Baig et al.,; Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms; ACS Chem. Neurosci; 13 Mars 2020.
- [28] Peter Katona et Katona-Apte; The Interaction between Nutrition and Infection; CLINICAL PRACTICE INVITED ARTICLE Ellie J. C. Goldstein, Section Editor 2008.
- [29] YazanAL Warawrah et al., ; Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function; frontiers in Immunology; 16 Mai2018.
- [30] Haydeé González-Martínez et al., ; Expression of Cytokine mRNA in Lymphocytes of Malnourished Children; Springer Science + Business Media 22 Mai 2008.
- [31] Tomonobu Kado et al ., ; Linkage of CD8+ T cell exhaustion with high-fat diet-induced tumourigenesis; Scientific Report; 22 aout 2019.
- [32] YoHoshino et al ., ; Rates of Reactivation of Latent Herpes Simplex Virus from Mouse Trigeminal Ganglia Ex Vivo Correlate Directly with Viral Load and Inversely with Number of Infiltrating CD8⁺ T Cells ; journal of virology ; 2007.
- [33] Matteo Briguglio, Fabrizio Ernesto Pregliasco, Giovanni Lombardi, Paolo Perazzo and Giuseppe Banfi; The Malnutritional Status of the Host as a Virulence Factor for New Coronavirus SARS-CoV-2;Frontiers i, medcine; 23 Avril 2020.
- [34] Adrian Gombart et al .,; A Review of Micronutrients and the Immune System–Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection;nutrients; 16 Janvier 2020.
- [35] Jennifer Pilotos, Margaret Rose Smith ; Malnutrition Decreases both Effector and Memory CD4T cells in Malaria Infection ; the journal of Immunology;1 Mai 2018.
- [36] Mythreyi Mahalingam et al,; Frailty Syndrome and Risk of Sepsis in the REasons for Geographic

- And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort; Journal of Intensive Care Medicine;2017.
- [37] K Charlton,C Nichols, Poor nutritional status of older subacute patients predicts clinical outcomes and mortality at 18 months of follow-up; European Journal of Clinical Nutrition; 19 Septembre 2018.
- [38] Christoph Ihle et al. ; Malnutrition – An underestimated factor in the inpatient treatment of traumatology and orthopedic patients: A prospective evaluation of 1055 patients ; ELSEVIER ; Mars 2017.
- [39] Site : "The conversation", 22 Avril 2020.
- [40] Carlos Ferreira dos Santos et al. ; Reverse transcription and polymerase chain reaction: principles and applications in dentistry; J Appl Oral Sci 2004.
- [41] site : "Science qui peut, 5 Avril 2020,"
- [42] Zhengtu Li et al., ; Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis ; JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY WILEY ; 26 Février 2020.
- [43] Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med ; 20 Février 2020.
- [44] P. Broughton James et al ., ; CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2 ; Nature Biotechnology; 6 Avril 2020.
- [45] Tighazza N et al. ; Journal d'informations en pharmacologie spécial Covid-19; Laboratoire de recherche en developement Pharmaceutique LRDP – Université Oran1; Avril 2020.
- [46] Sophie Susen et al. ; Traitement anticoagulant pour la prevention du risque thrombotique chez un patient hospitalise avec covid-19 et surveillance de l'hémostase propositions du gihp et du gfhf ; 3 Avril 2020.
- [47] Franck Zal et al. ; Arenicola marina extracellular hemoglobin: a new promising blood substitute ; Biotechnology Journal ; 6 Février 2006.
- [48] Christine Chabass ; Caractérisation des familles multigéniques des globines et des linkers codant l'hémoglobine extracellulaire de Arenicola marina, dans le cadre de la mise au point d'un substitut sanguin humain ; THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE PARIS VI ; 10 Février 2015.
- [49] Joanna Lupo, ; Arenicola marina : le nouvel espoir marin pour la santé publique ; THESE Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie ; 22 Janvier 2020.
- [50] Thomas Harnois, Morgane Rousselot, Hélène Rogniaux et Franck Zal ; High-level Production of Recombinant Arenicola Marina Globin Chains in Escherichia Coli: A New Generation of Blood Substitute ; Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology ; 13 Aug 2009
- [51] Site : "Resultats municipales 2020,"
- [52] Jacques Fantini et al., ; Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection; ELSEVIER; 4 Mars 2020.
- [53] Didier Raoult et al., ; Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial ; ELSEVIER ; Avril 2020.

- [54] Schaper, A Mechanism of Action for Hydroxychloroquine and Azithromycin to Inhibit Coronavirus Disease COVID-19 ; ELSEVIER ; 17 April 2020.
- [55] M.James Sanders, Marguerite L. Monogue, Tomasz Z. Jodlowski; Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinical Review & Education 13 Avril 2020.
- [56] Tony Frieman et Wolfram ; Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19; Comment; 23 Mars 2020.
- [57] Jing Xue et al., ; Chloroquine Is a Zinc Ionophore ; PLOS ONE Octobre 2014.
- [58] Aartjan J. W. te Velthuis et al, ; Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture ; PLoS Pathogens ; 4 Novembre 2010.
- [59] Aartjan J. W. te Velthuis et al, ; Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture ; PLoS Pathogens ; 4 Novembre 2010.
- [60] Site : "Updates include reports from Medscape Medical, 2020,"
- [61] Agostini et al, ; Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS- 5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease ; American Society for Microbiology ; 6 juin 2018.
- [62] E. Susan Amirian et Levy, ; Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS- 441524 as therapeutic options for coronaviruses ; ELSEVIER ; 27 Mars 2020.
- [63] J.Gordon et al, ; The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus ; Journal of Biological Chemistry ; 24 Février 2020.
- [64] Morse et al., ; Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV ; Chemistry Europe-European Chemical Societies Publishing ; 24 Février2020.
- [65] Yan Gao et al., Structure of RNA-dependent RNA polymerase from 2019-nCoV, a major antiviral drug target ; Laboratory of Structural Biology, School of Life Sciences and School of Medicine, Tsinghua University, Beijing, China ; 17 Mars 2020.
- [66] Chan et al., Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study ; Department of Medicine and Geriatrics, United Christian Hospital, 130 Hip Wo Street, Kwun Tong, Hong Kong ;6 Decembre 2003
- [67] Cao B,Wang Y,Wen D, et al, ; A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 ; The new England Journal of Medicine ; 7 May 2020
- [68] Feng Li, Jie Lu et al ; CPY3A4-Mediated Lopinavir Bioactivation and Its Inhibition by Ritonavir ; Drug metabolism and Disposition ; Janvier 2012
- [69] Site: "Covid-19 References"
- [70] SubramanianBoopathi et al, ; Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment ; JournalJournal of Biomolecular Structure and Dynamics 18 Avril 2020.

- [71] Yousuke Furuta et al. ; Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase; National Library Of Medicine; 2017.
- [72] Cai Qingxian et al., ; Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study ; ELSEVIER; 18 Mars 2020.
- [73] Yin-Xiao Du and Xiao-Ping Chen ; Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection ; MINI-REVIEW ; Avril 2020.
- [74] Morihisa Hirota et al ., ; Continuous regional arterial infusion versus intravenous administration of the protease inhibitor nafamostat mesilate for predicted severe acute pancreatitis: a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial ; The japanese Society of Gastroenterology ; 22 Novembre 2019.
- [75] Dwight L. McKee et al ., ; Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19; ELSEVIER; 29 Avril ; 2020.
- [76] Yamamoto et al ., ; M. Yamamoto, S. Matsuyama, X. Li, M. Takeda, Y. Kawaguchi, J.I. Inoue, et al., ; Identification of nafamostat as a potent inhibitor of middle east respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-proteinbased cell-cell fusion assay, *Antimicrob. Agents Chemother* ; ELSEVIER2016.
- [77] Markus Hoffmann et al., ; Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19 ; American Society For Microbiology ; 21 Mai 2020.
- [78] Bach Nguyen, ; In Silico Pharmacophore Study and Structural Optimization of Nafamostat Yield Potentially Novel Transmembrane Protease Serine 2 (TMPRSS2) Inhibitors Which Block the Entry of SARS-CoV-2 Virus into Human Cells; *Chem Rxiv* ; 21 Mai 2020.
- [79] Megan Brooks et al., ; Antiviral Activity of Arbidol, a Broad-Spectrum Drug for Use Against Respiratory Viruses, Varies According to Test Conditions ; *Journal of Medical Virology* ; Aout 2011.
- [80] Khamitov et al., 2020.
- [81] Naveen Vankadari, ; Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein; ELSEVIER; 17 Avril 2020.
- [82] Alexandra et al., 16 Avril 2020.
- [83] Didier Raoult et al., ; Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial ; ELSEVIER ; 20 Mars 2020.
- [84] 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* ; 12 Mars 2020.
- [85] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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*; [Epub ahead of print] 9 Mars 2020.
- [86] Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. ; Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivirals Antiretrovirals* ; ELSEVIER;2018

- [87] Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial ; JAMA ; 17 Novembre 2015
- [88] Grein et al., ; Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 ; The new england journal of medicine ; 11 Juin 2020.
- [89] N. J. Grein et al., ; Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 ; The new england journal of medicine ; 11 Juin 2020. 11 Juin 2020.
- [90] Cao B,Wang Y,Wen D, et al., ; A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 ; The new England Journal of Medicine ; 7 May 2020
- [91] Lisi Deng et al., ; Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study ; ELSEVIER ; 11 Mars 2020.
- [92] Cai Qingxian et al., ; Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study ; ELSEVIER ; 18 Mars 2020.
- [93] Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther ; S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Antiviral Res ; 2014
- [94] Madelain V, Oestereich L, Graw F, Nguyen TH, De Lamballerie X, Mentré F, et al. Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. Antiviral Res ; 2015
- [95] 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; 4 Février 2020.
- [96] Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: understanding the latest human coronavirus threat ; 2018