



**HAL**  
open science

# Les traitements expérimentaux contre le Covid-19, prescription hors AMM : conduite à tenir et tenue à l'officine

Anthony Grandmaire

► **To cite this version:**

Anthony Grandmaire. Les traitements expérimentaux contre le Covid-19, prescription hors AMM : conduite à tenir et tenue à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. hal-04516827

**HAL Id: hal-04516827**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04516827v1>**

Submitted on 22 Mar 2024

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

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



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2023

---

FACULTE DE PHARMACIE

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le 03 Mars 2023, sur un sujet dédié à :

**Les traitements expérimentaux  
contre la COVID-19, prescription  
hors AMM - Conduite à tenir et  
tenue à l'officine**

pour obtenir

**le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

par Anthony GRANDMAIRE

né le 22 Janvier 1995

**Membres du Jury**

Président : M. Raphaël DUVAL, Professeur des Universités

Juges : M. Luc FERRARI, Professeur des Universités

Mme Anna ZIELINSKA, Maître de conférences

Mme Amélie GALL BALAUD, Docteur en Pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2022-2023**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

***Innovation pédagogique***

***Référente ADE***

***Référente dotation sur projet (DSP)***

***Référent vie associative***

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

***Responsabilités***

***Filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

***Filière Industrie***

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

***Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Pharma Plus ENSAIA***

Xavier BELLANGER

***Pharma Plus ENSGSI***

Igor CLAROT

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

Luc FERRARI

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

François DUPUIS

***ERASMUS***

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Patrcik MENU  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

Emmanuelle BENOIT  
 François BONNEAUX  
 Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Dominique DECOLIN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN <sup>H</sup>	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémy GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Franceline REYNAUD	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup>	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET 86 *Pharmacie clinique*

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

<sup>¶</sup> *Maître de conférences titulaire HDR*

\* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DE GALIEN

**En** présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

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

**De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

**De** coopérer avec les autres professionnels de santé

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

**Que** je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## **Remerciements :**

Cette thèse qui représente la clôture de plusieurs années d'études est l'aboutissement d'un long chemin semé de travail, de joie, de rencontres et parfois de difficultés.

**Je tiens à remercier Mesdames Zielinska et Gall-Balaud Et Messieurs Duval et Ferrari qui me font le grand honneur aujourd'hui de constituer mon jury.**

**Je remercie également l'ensemble de mes professeurs pour leur enseignement de qualité et parfois le soutien si important et nécessaire dans les moments de doutes ou de fatigue.**

**Je remercie ensuite chaleureusement tous les collègues rencontrés dans les différentes officines où j'ai effectué mes stages ou emplois étudiants, mais aussi mes premiers pas en tant que pharmacien remplaçant. Leur bienveillance et leurs conseils ont été et sont toujours très précieux.**

**Enfin, je remercie affectueusement ma famille, mon frère et mes parents qui ont toujours été présents, particulièrement dans les moments difficiles.**

## Table des matières

I. Table des illustrations :	5
II. Abréviations :	6
III. Introduction	1
1. Rappel succinct du principe de prescription hors AMM	2
2. L'apparition du virus SARS-CoV-2	4
3. Caractéristiques du virus, mode de réplication, diffusion, transmission, cibles physiologiques et biologiques pour infecter un individu	7
4. Apparition des variants et particularités notables par rapport au virus primaire	15
A. Variants préoccupants	15
B. Variants d'intérêt	17
IV. Molécules repositionnées testées, utilisées pour traiter les patients	19
1. Chloroquine et hydroxychloroquine	20
A. Mécanisme antiviral supposé	23
B. Utilisation en France	24
C. Utilisation en France hors AMM	25
D. Effets indésirables connus et prévisibles et contre-indications :	26
E. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante	29
a. Évaluation pharmacologique	29
b. Méta-analyses et revus systématiques	31
c. Études randomisées ayant été contrôlées	32
d. Études rétrospectives basées sur l'observation	32
e. Série basée sur l'observation et vérification historique	32
F. Balance bénéfico-risque	33
G. Conclusion et recommandations nationales et internationales	34
2. Azithromycine	36
A. Mécanisme antiviral supposé	37
B. Utilisation en France	38
C. Effets indésirables connus et prévisibles et contre-indications :	39
D. Essais cliniques et bibliographie publiée	40
E. Balance bénéfico-risque	41
F. Conclusion	41

<b>3. Ivermectine.....</b>	<b>41</b>
A. Mécanisme antiviral supposé .....	41
B. Utilisation en France .....	43
C. Effets indésirables connus et prévisibles.....	43
D. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante .....	45
E. Balance bénéfico-risque .....	46
F. Conclusion et recommandations nationales et internationales.....	46
<b>4. Clarithromycine.....</b>	<b>47</b>
A. Mécanisme antiviral supposé .....	48
B. Utilisation en France .....	49
C. Effets indésirables connus et prévisibles.....	49
D. Essais cliniques Publiés.....	51
E. Balance bénéfico-risque .....	52
F. Conclusion.....	52
<b>5. Doxycycline .....</b>	<b>52</b>
A. Mécanisme antiviral supposé .....	53
B. Utilisation en France .....	53
C. Effets indésirables connus et prévisibles.....	53
D. Essais cliniques et <i>in vitro</i> publiés .....	54
E. Balance bénéfico-risque .....	54
F. Conclusion.....	55
<b>6. Aspirine .....</b>	<b>55</b>
G. COVID-19 et AINS: La controverse.....	55
H. Mécanisme antiviral supposé .....	56
A. Utilisation en France .....	57
B. Effets indésirables connus et prévisibles.....	57
C. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante.....	59
D. Balance bénéfico-risque .....	60
E. Conclusion.....	60
<b>7. Corticoïdes <i>per os</i> et inhalés .....</b>	<b>60</b>
A. Mécanisme antiviral supposé .....	60
B. Utilisation en France .....	60
C. Effets indésirables connus et prévisibles.....	61
D. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante.....	61
a. Données cliniques : .....	61

b.	Données issues des méta-analyses .....	63
E.	Balance bénéfice-risque .....	64
F.	Conclusion.....	65
<b>8.</b>	<b>Dextrometorphane.....</b>	<b>65</b>
A.	Mécanisme antiviral supposé .....	65
B.	Utilisation en France .....	66
C.	Effets indésirables connus et prévisibles.....	66
D.	Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante.....	67
E.	Balance bénéfice-risque .....	67
F.	Conclusion.....	67
<b>9.</b>	<b>Héparines de Bas Poids Moléculaire .....</b>	<b>67</b>
A.	Mécanisme antiviral supposé .....	67
B.	Utilisation en France .....	68
C.	Effets indésirables connus et prévisibles.....	68
D.	Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante.....	68
E.	Balance bénéfice-risque .....	70
F.	Conclusion.....	70
<b>10.</b>	<b>Colchicine.....</b>	<b>72</b>
A.	Mécanisme antiviral supposé .....	72
B.	Utilisation en France .....	72
C.	Effets indésirables connus et prévisibles.....	73
D.	Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante.....	74
c.	Études observationnelles.....	74
d.	Essais cliniques.....	74
E.	Balance bénéfice-risque .....	74
F.	Conclusion.....	75
<b>V.</b>	<b>Place des traitements disponibles sans prescription .....</b>	<b>75</b>
<b>1.</b>	<b>Zinc .....</b>	<b>75</b>
A.	Mécanisme antiviral supposé .....	75
B.	Utilisation en France .....	75
C.	Effets indésirables connus et prévisibles.....	76
D.	Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante.....	76
E.	Balance bénéfice-risque .....	77
F.	Conclusion.....	77
<b>2.</b>	<b>Vitamine D3 .....</b>	<b>77</b>

A.	Mécanisme antiviral supposé .....	78
B.	Utilisation en France .....	78
C.	Effets indésirables connus et prévisibles.....	78
D.	Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante.....	79
E.	Balance bénéfice-risque .....	80
F.	Conclusion.....	80
VI.	Questionnaire.....	80
1.	<b>But du questionnaire</b> .....	<b>80</b>
2.	<b>Résultats et analyses</b> .....	<b>81</b>
3.	<b>Conclusion</b> .....	<b>103</b>
VII.	Bibliographie :.....	104
VIII.	Annexe : .....	122
1.	<b>Annexe sur les traitements alternatifs proposés en ligne</b> .....	<b>122</b>
2.	<b>Annexe sur la Chloroquine</b> : .....	<b>123</b>
3.	<b>Annexe sur l'Hydroxychloroquine</b> : .....	<b>126</b>
4.	<b>Annexe sur l'Azithromycine</b> : .....	<b>132</b>
5.	<b>Annexe sur l'Ivermectine</b> : .....	<b>135</b>
6.	<b>Annexe : Le questionnaire</b> .....	<b>136</b>
VIII.	Résumé : .....	140

## **I. Table des illustrations :**

Figure 1 :	Découpage schématique du génome de SARS-CoV2(14) .....	11
Figure 2 :	Schéma global du génome du SARS-CoV2(13).....	11
Figure 3:	Schéma de la réplication et de l'exocytose du virus (16).....	13
Figure 4 :	Schéma du cycle d'infection des cellules par le SARS-CoV2 (13) .....	14
Figure 5 :	Structure moléculaire de la chloroquine, de l'hydroxychloroquine .....	23
Figure 6 :	Structure chimique de l'azithromycine .....	37
Figure 7 :	Structure chimique de l'Ivermectine B1a.....	42
Figure 8 :	Structure chimique de l'Ivermectine B1b .....	42
Figure 9 :	Structure chimique de l'Ivermectine .....	42
Figure 10 :	Structure chimique de la Clarithromycine.....	48
Figure 11 :	Structure chimique de la Doxycycline.....	52
Figure 12 :	Effets présumés de l'aspirine au niveau cellulaire (16) .....	56

## **II. Abréviations :**

ACE-2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
AINS	Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
ALAT	Alanine Aminotransférase faisant partie des transaminases
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN	Acide Ribonucléique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BMI	Indice de Masse Corporelle
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CDC	Center for Disease Control and prevention (agence Américaine chargée de la prévention, de l'étude et du contrôle des maladies)
CEC	Circuit de Circulation Extracorporel
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales du décès
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CQ	Chloroquine
COVID-19	COronaVirus Disease appeared in 2019
CRP	Protéine C Réactive
CRT	Complexe Replicase Transcriptase
CSP	Code de la Santé Publique
DGS	Direction Générale de la Santé
DACD	Diarrhées à Clostridium Difficile
EC50	Concentration efficace médiane
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FDA	Agence Fédérale Américaine des produits alimentaires et médicamenteux
GM-CSF	Facteur de simulation des colonies de granulocytes et de macrophages)
HBPM	Héparines de Bas Poids Moléculaires
HCQ	Hydroxychloroquine
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HTA	Hypertension Artérielle
IHU	Institut Hospitalo-Universitaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM	Institut National de la santé et de la Recherche
IV	Intraveineuse
IVM	Ivermectine
LGO	Logiciel de gestion d'officine
MAC	Mycobactérium-Avium Intracellulaire
MAGIC	Magic Evidence Ecosystem Foundation
MERS	Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MTEV	Maladie Thromboembolique Veineuse
NFS	Numérotation Formule Sanguine
NIH	Institut National du Cancer Américain
NSP	Protéines Non Structurelles
NST	Nombre de sujets à traiter
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORF	Open Reading Fram
P-GP	Glycoprotéine P

PAHO	Plan American Health Organization
QT	Données électriques de l'électrocardiogramme
RBD	Receptor Biding Domain
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SCA	Syndromes Coronariens Aigus
Segment ST	Portion brève et isoélectrique d'une trace électrographique normale
Sg ARN	Brins d'ARN négatif sans génomique
Si-DEP	Plateforme sécurisée d'enregistrement des résultats des laboratoires de tests COVID-19
SOC	Standard Of Care
SRAS	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
TCA	Troubles des conduites alimentaires
TMPRSS2	Protéase Transmembranaire à Serine 2
TNF-Alpha	Tumor Necrosis Factor Alpha
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
VOI	Variant Of Interest = Variants d'intérêt



## Choix du sujet :

### **III. Introduction**

J'ai réalisé mon stage de fin d'études entre janvier et juillet 2020. Une période mémorable, pas forcément au bon sens du terme au regard de l'histoire de l'humanité. Le monde et précisément l'homme était touché dans sa chair, par une épidémie venue d'ailleurs, inconnue engendrant une désorganisation totale de l'économie, des échanges mondiaux, des services de santé, d'une manière générale de la vie humaine.

Dans une atmosphère souvent pesante, seul sur la route pendant le premier confinement (seuls les commerces et professions jugés essentiels n'étaient pas confinés), toujours muni d'une attestation de déplacement dérogatoire, signé par mon maître de stage, je me rendais chaque jour sur mon lieu de travail. Les pharmacies ont été comme tous les professionnels de santé en première ligne de cette bataille pour ne pas dire guerre contre la COVID-19. Avec ce sentiment de mettre journalièrement sa famille en danger en rentrant le soir et en étant potentiellement le point d'entrée du virus dans son cercle familial.

Durant cette période, que nous pouvons considérer à tous les titres comme exceptionnelle, j'ai eu à gérer des situations parfois inattendues pour lesquelles je n'étais pas forcément préparé. L'une d'elles m'a inspiré le sujet de cette thèse.

Un patient me contacte par téléphone pour savoir si je pouvais lui délivrer de l'hydroxychloroquine sans prescription médicale. Je consulte l'emballage du produit et constate que ce médicament n'est pas listé. Une seconde vérification sur le LGO (Logiciel de Gestion d'Officine) vient contre dire cette information. La raison de cette différence, l'ancienneté du médicament stocké et la récente classification en date du 8 octobre 2019 par l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) dans la liste 2 des substances vénéneuses...

J'informe donc mon patient que je ne pourrai lui délivrer ce médicament sans prescription médicale, qu'il faut qu'il se rapproche de son médecin traitant. Une réponse qui a engendré une fin de conversation tendue, en effet ce patient non satisfait par ma réponse m'informe que certaines personnes de son entourage avaient obtenu cette molécule qui était d'ailleurs préconisée par un grand professeur spécialiste du sujet. J'ai compris ensuite qu'il faisait

référence au professeur Raoult très médiatisé sur le sujet à cette période. Cette première demande d'hydroxychloroquine hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) n'était que les prémices de nombreuses demandes qui ont suivi.

Dans une première partie de mon travail, je m'attacherai à rappeler le principe de prescription hors AMM (responsabilités, remboursement, etc.), ensuite j'étudierai l'apparition du virus SARS-CoV-2, ses caractéristiques, son mode de réplication, de diffusion, et cibles physiologiques, biologiques pour infecter un individu, l'apparition de variants et les particularités notables face vis-à-vis du virus primaire. Je listerai ensuite les molécules repositionnées testées, utiliser pour traiter les patients dans un ordre chronologique (dans la mesure du possible). Je terminerai par une étude sur les pratiques des pharmaciens face à ces prescriptions hors AMM dans le cadre de la pandémie.

## **1. Rappel succinct du principe de prescription hors AMM**

Lors d'une demande de mise sur le marché d'un médicament, le laboratoire demandeur transmet un dossier comportant tous les documents justifiant de l'efficacité et des risques potentiels du produit, permettant ainsi à l'organisme de régulation du médicament ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé), le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), la notice ainsi que l'étiquetage. Une fois ce dossier étudié et la balance-bénéfice/risque jugée favorable, une AMM est délivrée. Elle permet au produit d'être mis sur le marché, d'être prescrit et remboursé par la sécurité sociale et les mutuelles le cas échéant, dans les indications, la posologie et la population ciblée par l'AMM.

Ce dépôt de dossier et son étude étant relativement longs et coûteux pour le laboratoire, ce système, comme tous les autres, a ses limites et est donc imparfait. C'est pour cette raison que la prescription hors AMM existe permettant à un médecin de prescrire un traitement disposant déjà d'une AMM dans une autre indication, posologie ou chez une autre population que celle inscrite dans l'AMM. Ce qui est notamment très utile lorsqu'un traitement a récemment prouvé son efficacité et sa relative innocuité pour une pathologie n'ayant pas ou peu d'alternatives thérapeutiques (entre autres), cela permet également de répondre à des situations exceptionnelles comme l'apparition d'une nouvelle pathologie, par exemple dans ce sujet, dans le traitement de la COVID-19.(1)(2)

Mais pour s'affranchir des règles de l'AMM, le médecin doit se plier à un certain nombre d'autres contraintes, et les responsabilités se voient redistribuées. En effet : « La prescription hors AMM est autorisée (article L. 5121-12-1 du code de la santé publique) sous la responsabilité du prescripteur (art. R. 4127-8 du Code de déontologie médicale) et sous certaines réserves. ». Soit en prescrivant un traitement disposant d'une recommandation temporaire d'utilisation délivrée par l'ANSM, le temps de traiter le dossier d'extension ou de modification d'AMM soit en prescrivant un traitement « qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. » (3). Le prescripteur en prend donc l'entière responsabilité et doit informer le patient des avantages, risques, inconvénients, etc. et inscrire sur l'ordonnance, en face de la ligne concernée « prescription hors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché » permettant au pharmacien de porter une attention particulière à la prescription pour réaliser une meilleure analyse pharmaceutique de la prescription, et dans un registre plus « administratif » ne pas demander de remboursement à la sécurité sociale et aux mutuelles. Dans ce cas, il n'y a pas de prise en charge. C'est donc au patient de régler la somme correspondant aux traitements délivrés hors AMM.

La responsabilité du médecin est très importante dans ces prescriptions, mais celle du pharmacien ne se voit pas retirée pour autant. « Une prescription hors AMM présente un risque accru qui implique de la part du pharmacien une vigilance renforcée lors de son analyse pharmaceutique. Ces demandes doivent être analysées au cas par cas et un contact avec le prescripteur est fortement conseillé. Si l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser la dispensation tout en informant immédiatement le prescripteur de son refus et en le mentionnant sur l'ordonnance, art. R 4235-61 du CSP (Code de la Santé Publique). » Attention ! En cas de délivrance d'une spécialité présentant un risque pour le patient, le pharmacien engage sa responsabilité.

- La responsabilité civile s'entend de l'obligation pour un pharmacien de réparer un dommage causé à un tiers, par exemple un patient.
- La responsabilité disciplinaire est celle qui sanctionne un manquement, par le pharmacien, inscrit au tableau de l'Ordre, à ses obligations professionnelles et déontologiques prévues par le code de la santé publique.

- La responsabilité pénale sanctionne un fait, volontaire ou involontaire, ayant ou non entraîné un préjudice pour un tiers. Il s'agit d'une responsabilité personnelle. Dans le cadre des affaires pénales relatives à la pharmacie, on rencontre deux grandes catégories d'infractions :
  - Les infractions générales prévues par le Code pénal (exemple : mise en danger délibérée de la vie d'autrui...),
  - Les infractions spécifiques relevant du code de la santé publique (exemple : vente d'un médicament sans AMM, importation de médicaments falsifiés, non-signalement d'un effet indésirable grave...). » (4)

Dans le cadre de la crise sanitaire causée par la COVID-19 et dans l'attente de traitements curatifs ou préventifs scientifiquement approuvés par l'ANSM ou par l'EMA (Agence Européenne du Médicament), il arrive que certains médecins proposent à leurs patients, quand ils le jugent nécessaire et qu'ils jugent la balance-bénéfice/risque positive, des traitements ayant une AMM dans d'autres indications (et à d'autres posologies). Le médecin est tenu de prescrire un traitement en tenant compte des connaissances actuelles en la matière. Pour l'heure, aucune alternative n'existe et plusieurs molécules sont étudiées depuis début 2020 tout autour du globe, avec des résultats parfois contradictoires d'une étude à l'autre, ce qui rend leur prescription certainement très difficile, mais qui complique énormément le travail d'analyse d'ordonnance du pharmacien qui engage également sa responsabilité dans les traitements prescrits hors AMM (qu'il les délivre ou qu'il refuse la délivrance d'ailleurs). La mention « Hors AMM » est capitale pour une bonne collaboration médecin-pharmacien ayant pour but ultime la prise en charge optimale du patient.

## **2. L'apparition du virus SARS-CoV-2**

Fin 2019, mais surtout 2020, est le moment où le monde a découvert la COVID-19 et la ville de Wuhan qui était jusqu'alors inconnue du grand public. Berceau semble-t-il, de cette épidémie qui a depuis fait le tour du monde en engendrant autant de tourments et de décès sur son passage.

Dès le départ, les consignes étaient claires, face à ce nouveau virus : miser sur le système immunitaire et sur quelques comprimés de paracétamol pour aider à surmonter ce qui fut présenté comme une « grippette » dans les premières semaines de l'automne 2019, par certains responsables les plus optimistes, ou comme une bonne grosse grippe par les autres. Il n'a pas fallu attendre longtemps pour se rendre compte que cette pathologie avait été lourdement sous-

estimée par la majorité de la population française au moins ainsi que par des professionnels de santé et des responsables politiques. Il est bon de rappeler que ces avis se reposaient sur les premières informations provenant de Chine qui n'étaient pas très alarmistes. Couplés aux expériences récentes avec les virus à coronavirus, rien ne pouvait faire penser à la crise que nous allions traverser. En effet, le SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) apparu en 2002-2003 en Chine et le MERS (Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) apparu en 2012 ne circulent plus qu'à bas bruit pour des raisons mal connues d'ailleurs. C'est pourtant bien ce que la Chine a tenté de faire en confinant Wuhan et sa province. Pourtant, le SARS et le MERS figurent depuis 2015 sur le listing de l'OMS des maladies qui présentent la menace la plus importante pour la santé publique par leur potentiel endémique(5). Malgré ça, le virus s'est diffusé dans le monde entier, (6). Certaines études tendent à montrer que ce virus circulait déjà à bas bruit en Europe fin 2019 avant même les premières alertes chinoises. Petit à petit, les alertes se sont faites de plus en plus inquiétantes, voyant par exemple dans les médias la construction en urgence d'hôpitaux à Wuhan pour faire face à l'épidémie locale qui devenait incontrôlable. Puis quelques premiers cas détectés en Italie, avant une première vague assez violente dans le monde entier ou presque. Nous aurions, je pense, tous préféré que les faits relatés précédemment soient tirés d'un roman de science-fiction tant nous n'étions pas prêts à faire face à ce virus et à ses conséquences.

En France, la première vague a submergé en très peu de temps le système hospitalier, puis les lits de réanimation jusqu'à contraindre les praticiens hospitaliers à trier/choisir les patients qu'ils allaient traiter en soins intensifs en fonction de leur âge, comorbidités, et de leur état général (conditionnant leur « chance de survie »).(7)

Cette première vague a vu près de 100 000 hospitalisations pour cause de COVID-19 entre mars et juillet 2020 (sur 5 mois : 150 jours environ soit plus de 650 admissions par jour en moyenne) ainsi que plus de 30 000 décès (qui sur 5 mois représentent en moyenne 200 décès par jour). Sachant que ces données, notamment celles des décès, ont été largement sous-estimées faute de tests disponibles à cette époque.(8)

#### Un excès de décès toutes causes confondues cohérent avec les décomptes des décès dus à la COVID-19 :

« Entre le 1er mars et le 31 décembre 2020, Santé publique France recense 64 600 décès liés à la COVID-19 dans les hôpitaux et les établissements pour personnes âgées, contre un excédent de 62 800 décès toutes causes et tous lieux de décès confondus sur la même période en 2020 par rapport à 2019. Les deux chiffres sont donc proches, même s'ils ne peuvent être directement comparés [Bayet et al., 2020](9). L'excès de décès observé par l'Insee (Institut National de la

Statistique et des Études Économiques) en 2020 résulte en effet à la fois d'une surmortalité provoquée directement ou non par la COVID-19 et d'une sous-mortalité engendrée par un effet protecteur des confinements et des gestes barrières sur d'autres causes de décès, comme les accidents de la route ou du travail, ou encore d'autres maladies virales. Certains des décès liés à la COVID-19 recensés par Santé publique France, seraient advenus en 2020 même sans l'épidémie qui n'a fait que les anticiper [Pison, Meslé, 2021](10).

Par ailleurs, entre le 1er mars et le 30 novembre 2020, le CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales du décès) fait état de 63 000 décès COVID-19 (dont 53 400 confirmés), en analysant les causes de décès inscrites dans les bulletins de décès de l'Inserm CépiDc, en 2020(11) (Institut National de la Santé et de la Recherche). Sur la même période, Santé publique France dénombre 52 700 décès COVID-19 (dont 36 300 à l'hôpital) et l'Insee un excédent de 53 700 décès toutes causes confondues. L'examen des causes de décès n'est pas encore disponible pour tous les bulletins de décès survenus en fin d'année.

Si les ordres de grandeur sont comparables et illustrent le fait qu'une grande partie de l'excès de décès toutes causes confondues est due à la COVID-19, le bilan précis des évolutions des différentes causes de décès reste néanmoins à effectuer.»(12).

Au 30 septembre 2021, en France, d'après les relevés CépiDC de l'INSERM, sur 1 024 677 décès, 137 054 sont survenus chez des patients positifs à la COVID-19 (sans causalité directe démontrée).

Depuis, l'accès aux tests et leur diversification a permis au français de se faire dépister plus facilement, en laboratoire par tests rt-PCR (Réaction en chaîne par polymérase à partir d'ADN extrait d'un prélèvement nasal) ou par tests antigéniques, comme en médecine de ville (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sage-femmes, kinésithérapeutes, infirmiers...). La mise en place de la plateforme Si-DEP (Plateforme sécurisée d'enregistrement des résultats des laboratoires de tests COVID-19) a également permis de centraliser tous ces résultats afin de produire des statistiques fiables, quasiment en temps réel, ce qui a permis d'adapter les mesures comme les restrictions de déplacement, le port du masque, les gestes barrières. Et d'ainsi, passer d'un confinement strict, comme celui du 17 mars au 10 mai 2020, suivi d'une période plus calme et de relâchement mesuré avant la mise en place d'un couvre-feu le 17 septembre 2020, qui ne devait s'appliquer que localement dans les grandes métropoles françaises, mais vite étendu aux zones les plus durement touchées. Puis retour le 30 octobre à un nouveau confinement, plus souple que le premier, qui durera près de deux mois. La fin de

ces restrictions n'aura lieu que le 20 juin 2021 avec un autre confinement du 3 avril au 3 mai 2021.

### **3. Caractéristiques du virus, mode de répllication, diffusion, transmission, cibles physiologiques et biologiques pour infecter un individu**

La COVID-19, qui est l'ensemble de la symptomatologie humaine découlant d'une infection à SARS-CoV-2, est, semblerait-il, une zoonose dont le cheminement reste actuellement inconnu ou du moins flou. En effet, même s'il est reconnu que les chauves-souris sont les plus grands réservoirs de Coronavirus restant à étudier par l'homme, il semble manquer un maillon entre cette dernière et nous. Un temps, il fut dit que cet hôte intermédiaire aurait pu être un pangolin, rien n'est sûr et nous ne connaissons probablement pas la totalité des hôtes que ce virus a visités, les mutations qu'il a acquises chez l'une ou l'autre des espèces avant de mener à la pandémie que nous connaissons aujourd'hui. Le fait que la Chine ait mis fin aux coopérations internationales sur ces recherches ne facilite pas les choses et le temps passant, ne va pas dans le sens d'une résolution de cette enquête. Mais, finalement, la pandémie étant là, le virus ayant continué à muter avec le temps, est-ce que la connaissance précise de la phylogénie du virus aurait, ou aurait pu avoir un impact sur l'épidémie ? – Quid des conséquences sociales de la maladie ? Si la connaissance était plus précise, une source de théorie du complot aurait pu être évitée. Le mystère a contribué à la faiblesse de la réponse pandémique notamment aux Etats-Unis.(13)

La suite de l'épidémie, cinq scénarios possibles (14):

- **Vivre avec le virus**

La population vit avec le virus installé depuis plusieurs années. Les vaccins et antiviraux proposés réduisent les formes sévères et délestent de cette manière la charge hospitalière. Les formes graves nécessitant une hospitalisation sont acceptées par la population comme pour d'autres formes d'infections saisonnières, par exemple la grippe. Le taux de mortalité est stabilisé, comparable à d'autres infections. La souche reste stable, sans mutation majeure et sensible à l'action vaccinale.

- **La COVID-19 devient endémique**

Le virus continue à se répandre, mais sous des formes moins graves, il devrait perdre en pouvoir pathogène, en intensité et devenir lentement un virus banal saisonnier. S'en suit une phase pandémique, les cas les plus sévères devraient être contenus par la vaccination, mais le virus sous sa forme la moins sévère continuerait de circuler avec des symptômes légers. Le maintien des gestes barrières pourrait être nécessaire. Alain Fischer, coordonnateur de la stratégie française de vaccination a évoqué en avril 2021 cette hypothèse hautement probable sur le long terme.

- **La crise pédiatrique**

Les pays font face à des vagues régulières, d'intensités différentes depuis le début de l'épidémie. L'apparition d'un nouveau variant présentant une transmissibilité faible sur une population vaccinée en général peut se révéler particulièrement agressif vers une population pédiatrique faiblement vaccinée et ne respectant pas les gestes barrières. Ce scénario pourrait entraîner le pays dans un absentéisme des parents devant soigner leurs enfants, préjudiciable à l'économie et fragiliser notre système de santé déjà très sollicité.

- **L'épidémie reste préoccupante liée au développement de nouveaux variants (ultra-crise)**

Cette hypothèse résulte d'un scénario catastrophe qui laisse supposer que le virus dans sa capacité de mutation serait plus efficace que l'acquisition de l'immunité par la contagion, mais aussi par la vaccination.

Les mutations récentes du virus (variant Alpha, Delta, Omicron) montrent sa capacité d'adaptation vers des formes plus transmissibles. On peut alors imaginer d'autres formes encore plus contagieuses et plus dangereuses (variant non reconnu par les anticorps des précédentes contaminations ou apportés par le vaccin) apportant de nouvelles vagues épidémiques.

Ce scénario catastrophe n'est pas survenu jusqu'à présent et dans l'état actuel on parle de vivre avec le virus.

Cependant, le virus poursuit sa route dans les pays n'ayant pas accès à la vaccination, il peut donc revenir sous une forme difficilement maîtrisable. La solidarité et la vigilance internationales prennent ici tous leurs sens. Le système de santé s'effondre (manque de places ; absence du personnel) et ne peut plus répondre aux besoins des populations. Un nouveau confinement est alors nécessaire.



- **L'extinction totale du virus**

Bien que l'humanité soit déjà parvenue à faire disparaître partiellement le virus de la variole grâce à la vaccination par exemple, et que la bataille contre la poliomyélite semble être en passe d'être gagnée, la probabilité de disparition de la COVID-19 semble peu probable. Il continuera à circuler et se répandre comme d'autres coronavirus responsables de rhumes. L'éradication n'est pas à portée, car les mutations sont nombreuses et la transmission rapide.

En préambule de toute analyse pharmacologique, de revue des différents essais cliniques sur l'efficacité ou non des molécules traitées dans cette thèse, il paraît essentiel de savoir de quel virus on parle. En effet, il est bon de rappeler les modes de transmission du SARS-CoV-2, ses caractéristiques intrinsèques et son mode d'infection, de multiplication, etc. afin de mettre cela en perspective avec les modes d'action supposés des molécules candidates à un remplacement dans le traitement de la COVID-19.

Le SARS-CoV-2 est un virus du royaume des Riboviria, du règne Orthornavirae, de l'embranchement Pisuviricota, de classe Pisoniviricetes, de l'ordre Nidovirales, de sous-ordre Cornidovirineae, de la famille Coronaviridae, de la sous-famille Orthocoronavirinae, de genre  $\beta$ -coronavirus, de sous-genre Sarbecovirus et son espèce est SARSr-CoV.(15)

C'est un virus responsable d'un ensemble de symptômes très variables d'un individu à l'autre sans que l'on puisse anticiper quels symptômes se développeront ou pas chez un individu donné.

Plus simplement, c'est un coronavirus, classé dans les  $\beta$  coronavirus comme le sont les SARS-CoV1 et le MERS-CoV. C'est un virus à ARN (Acide Ribonucléique) simple brin à polarité positive ou à ARN messenger, ce qui signifie, qu'une fois entré dans une cellule, il peut-être soit traduit en protéines soit un brin à polarité négatif peut-être produit avant que ce dernier ne soit traduit en ARN messenger (noté ARNm) qui sera lui-même soit traduit soit multiplié par le biais de brins d'ARN négatifs.

Le SARS-CoV-2 est morphologiquement typique des coronavirus avec une « couronne » lors de son observation au microscope. Il mesure de 60 à 140nm. Son ARN simple-brin d'environ 30 kilobases qui contient, entre 28 000 et 30 000 nucléotides codant 4 protéines structurales S, E, M et N respectivement pour « Spike », Enveloppe, Membrane et Nucléocapside ainsi que pour les autres principales protéines virales identifiées actuellement. Les dernières recherches font état d'une possible recombinaison de plusieurs coronavirus, de chauve-souris (96% de similarité avec des échantillons récoltés dans les fèces de ces dernières en 2013 dans une mine

de la province du Yunnan) et de pangolin dont certains coronavirus disposent de la même séquence génétique codant pour le domaine de reconnaissance du récepteur ACE-2 (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2).(15,16)

En partant de son extrémité 5', on retrouve les cadres de lecture ouverts, en anglais : ORF (Open Reading Frame), ces ORFs permettent aux ribosomes de la cellule hôte de traduire ces différentes portions du génome viral en protéines, puis nous arrivons à l'extrémité 3'UTR. Les principales ORFs retrouvées sont l'ORF1ab. Composée des NSP (Protéines Non Structurales) NSP1, NSP2, NSP3, et ainsi de suite jusqu'à NSP11 et l'ORF1b composées des NSP de 12 à 16. Ensuite, nous avons les gènes codants les protéines structurales et accessoires en commençant par la protéine structurelle S, protéine Spike, dite de pointe qui est une protéine de surface qui est ciblé par les vaccins actuels, qu'ils soient à ARNm comme ceux de Moderna ou Pfizer, ou à vecteur viral comme c'est le cas pour ceux d'AstraZeneca et Janssen. Puis nous avons le facteur accessoire 3a, englobant également le 3b avant de repasser à deux protéines structurales, de l'enveloppe et de la membrane. S'ajoutent à cela les facteurs accessoires 6,7a, 7b,8,9b,9c avant la protéine de la nucléocapside et le facteur accessoire 10. Les ORFs 1a et 1b se chevauchent, il semble donc plus simple de le traiter comme un complexe ORF1ab codant pour les 16 protéines non structurales. Celles-ci ont un rôle très important pour la réplication du virus. (13)



La protéine S, cible des vaccins, est une protéine de surface ayant un rôle prépondérant dans l'infection de l'hôte, en effet c'est cette dernière qui a une forte affinité avec les récepteurs ACE-2 (Enzyme de conversion de l'angiotensine 2), récepteurs exprimés en grande quantité sur la face externe des membranes des cellules des appareils respiratoires, cardiovasculaire, digestif, mais aussi au niveau rénal chez les humains. Cette enzyme joue un rôle important dans le système (complexe) Rénine, Angiotensine, Aldostérone permettant de garantir physiologiquement l'homéostasie, jouant sur la vasodilatation, vasoconstriction des vaisseaux, des bronches, etc. C'est potentiellement la présence de ces récepteurs ACE-2 sur tous ses systèmes qui peut amener à une défaillance multiviscérale décrite dans certains cas sévères de COVID-19. Quand nous parlons de l'antigène S permettant l'entrée du virus dans la cellule, il s'agit en fait d'un complexe de 3 protéines S, possédant chacune 22 sites de glycosylation (soit 66 glycosylations par trimère).

Une fois fixés à ce récepteur via la partie de la RBD (Receptor Binding Domain) de la protéine S, deux clivages protéolytiques sont nécessaires pour premièrement diviser cette protéine S en deux parties appelées S1 et S2, cela se fait par la TMPRSS2 (Protéase Transmembranaire à Sérine 2) et par la furine, présentes à la surface des cellules humaines. Ensuite S2 libère le Fusion Peptide (peptide de fusion en français) permettant au virus de pénétrer la cellule. Une autre voie est possible, et fait appel à la cathepsine L, une autre protéase qui permet à la protéine S d'être clivé également, permettant une fusion entre le virus et la cellule hôte, de plus une augmentation de la concentration en Cathepsine L est ensuite induite par le virus pour permettre une meilleure diffusion dans les autres tissus. TMPRSS2, et la cathepsine L semblent être des cibles intéressantes pour contrer l'infection d'une cellule par le SARS-CoV-2 (18). Une fois dans la cellule, la protéine N de la nucléocapside va inhiber la production d'interféron, qui sont des signaux pro-inflammatoires, contraignant la cellule infectée à ne pas le transmettre aux autres. Et lui laissant tranquillement le temps de faire traduire son matériel génétique par les ribosomes de la cellule hôte. Les 16 NSP vont alors former un CRT (Complexe Réplicase-Transcriptase), véritable usine à matériel génétique du virus, on parle de la polyprotéine réplicase PP1ab qui contient 7096 acides aminés. La synthèse de l'ARN viral se fait donc via le CRT qui va synthétiser plusieurs copies d'ARN viral complémentaire. C'est-à-dire des ARN viraux négatifs qui vont servir de modèles intermédiaires. En effet, pendant la production des sgARN (brins négatifs d'ARN sous génomique) de former c'est-à-dire des brins négatifs plus courts que le positif initial. De ces sgARN, vont naître des brins positifs qui une fois lus par les ribosomes de l'hôte vont former différentes protéines jouant un rôle dans la multiplication, la structure ou le fonctionnement de ce virus. Ces parties du virus vont se diriger vers le réticulum

endoplasmique au niveau duquel de nouvelles particules virales vont être assemblées et sortir de la cellule par exocytose pour aller en infecter d'autres (du même hôte ou d'un autre hôte).

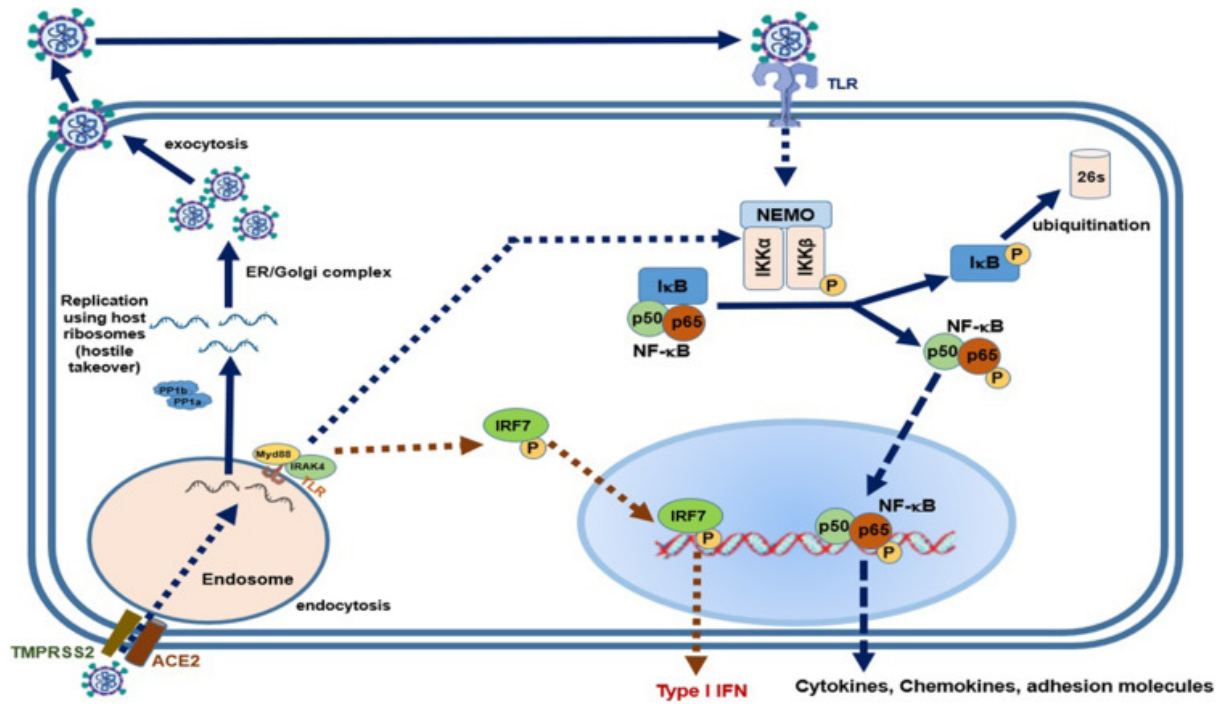


Figure 3: Schéma de la réplication et de l'exocytose du virus (19)

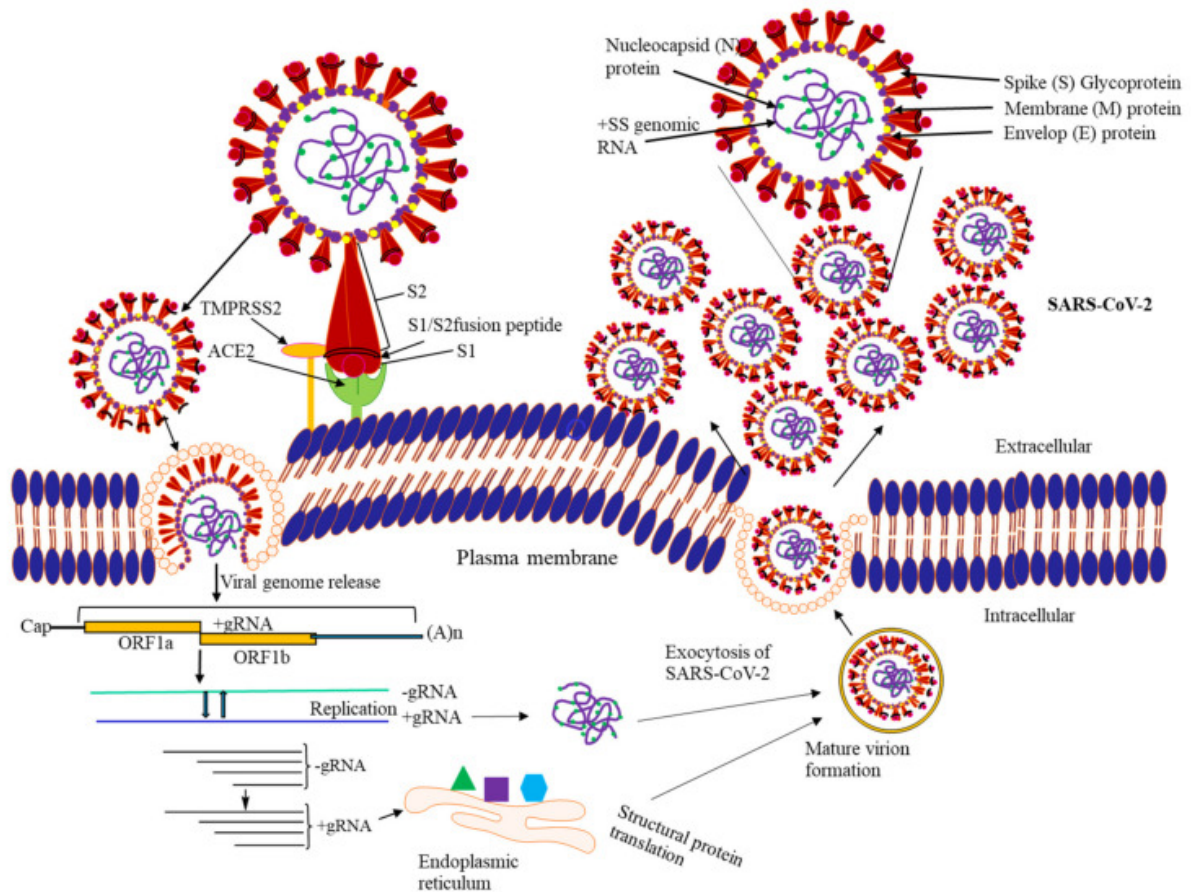


Figure 4 : Schéma du cycle d'infection des cellules par le SARS-CoV2 (13)

C'est seulement après avoir compris ce fonctionnement, qu'il est intéressant de rechercher quelles molécules pourraient se montrer d'intérêt.

La première étude menée en Chine, montre que les traitements symptomatiques, ou qui fonctionnent sur des virus/pathogènes provoquant des symptômes semblables n'aident pas les patients à mieux se remettre... Est cité rapidement et en titre d'exemple : Le Tamiflu® (contre la grippe).(20)

Même si dans un premier temps, ce virus nous était annoncé comme relativement stable vis-à-vis des mutations, nous avons pu voir depuis fin 2019 s'enchaîner un certain nombre de variants « d'intérêt », « à surveiller », etc. Un variant du SARS-CoV-2 est un virus comportant un certain nombre de mutations dont quelques-unes clefs qui permettent leur classement.

Nous avons eu, suite à la souche originelle, de nouvelles vagues épidémiques portées par les variant anglais, sud-africains, brésiliens puis indien nommé Delta, et à nouveau un variant sud-africain nommé Omicron BA.1, suivi d'un énième rebond épidémique avec un sous variant omicron BA.2 avant de nous retrouver avec une prédominance mondiale actuelle des variants omicron BA.4 et BA.5. Globalement, pour avoir un impact et donner lieu à de nouvelles vagues

épidémiques, les mutations présentes sur ces variants doivent lui conférer un avantage sélectif, comme une plus grande contagiosité conférée par des protéines Spike « S » ayant une plus grande affinité avec les récepteurs ACE2, ou des mutations permettant un échappement immunitaire aux vaccins et/ou aux personnes déjà immunisées par une précédente infection. C'est pour cela qu'au départ, le variant dit anglais avait « seulement » un ensemble de mutation augmentant la complémentarité entre le complexe formé par les glycoprotéines Spike « S » puis au fur et à mesure du déploiement des vaccins à la surface du globe, la sélection naturelle a potentiellement permis aux variants moins bien reconnus par les anticorps neutralisants de prendre l'ascendant sur les autres, comme les variants deltas, et omicrons. Sans les vaccins, ces variants auraient aussi très bien pu prendre l'avantage sur le(s) précédent(s), mais les vaccins ont diminué fortement les contagions et plus globalement les nombres de cas dû au variant précédent. Au départ, à chaque nouveau variant on observait, d'après les médias et quelques études citées par ceux-ci, une plus grande contagiosité, mais également une plus grande virulence (que je définirais ici comme la capacité à un virus de causer des cas graves, nécessitant bien souvent une hospitalisation, et statistiquement plus de décès) que le précédent. Avec les vaccins, cette logique n'a pas toujours été respectée par la suite, puisqu'il est globalement admis que le variant omicron était encore plus transmissible que le variant Delta qu'il a remplacé, mais que les cas répertoriés étaient d'une gravité semble-t-il un peu moindre, restant plutôt au niveau des voies respiratoires supérieures, avec des maux de gorge, une congestion de la face puis ensuite une toux sèche de quelques jours, ce qui voudrait dire que la contagiosité augmenterait toujours, mais pas forcément sa virulence qui pourrait rester la même voir diminuer.

#### 4. **Apparition des variants et particularités notables par rapport au virus primaire**

##### A. **Variants préoccupants - Variant Of Concern (VOC)(21)**

Depuis son apparition, la maladie causée par le SARS-CoV-2 enregistre plusieurs millions de décès et les vagues épidémiques se succèdent dans le monde. Des mutations d'adaptation dans le génome viral peuvent modifier le potentiel pathogène du virus. Une simple modification d'acides aminés permet au virus d'échapper au système immunitaire et compliquer la recherche et l'adaptation d'un vaccin contre le virus. Le virus s'adapte, évolue génétiquement et entraîne l'émergence de multiples variants présentant des caractéristiques différentes de la souche originelle.

Le séquençage génomique d'échantillons viraux dans le monde permet de détecter de nouveaux variants circulant dans ce contexte de pandémie mondiale. L'évolution génétique a été peu importante dans la phase préliminaire de la pandémie, avec l'émergence d'une variante dominante appelée D614G. Un second variant a été détecté, provenant vraisemblablement du Danemark et d'un élevage de visons infectés, non associé à une transmissibilité importante

Depuis, plusieurs variants ont été relevés, dont quelques-uns considérés comme préoccupants, présentant une transmissibilité accrue, une capacité à échapper à l'efficacité thérapeutique ou vaccinale.

Les cinq variants signalés comme préoccupants (22), Alpha (B.1.1.17), Bêta (B.1.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529) présentent des mutations dans le RBD et le NTD.

Malgré la rapidité de développement des vaccins luttant contre la COVID-19 et la vaccination de masse mise en place par les états, l'arrivée de nouvelles souches vient compromettre les progrès significatifs de lutte contre la propagation de la maladie.

- Alpha (lignée B.1.1.7)

Décembre 2020, ce variant est signalé au Royaume-Uni. Il comporte 17 mutations dans le génome viral et est particulièrement transmissible (+ 43 à 82% de risque de transmission en plus par rapport à la souche originelle). Une première étude n'a démontré aucune différence sur la mortalité ou sur le risque d'hospitalisation. Cependant, des études postérieures ont mis en évidence un risque accru de surmortalité (1.64 fois supérieur à la souche ancestrale). La variante 7 étant considérée comme la plus inquiétante si on considère la mortalité (Hazard Ratio = 1.61, 95% Intervalle de confiance 1.42-1.82).

- Bêta (lignée B.1.351)

Variant mis en évidence par « *Tegally et al.* »(23) en Afrique du Sud en octobre 2020 comportant 9 mutations dans la protéine de pointe.

Variant présent aux USA en octobre 2021.

Ce variant présente un risque important de transmissibilité ainsi qu'une neutralisation réduite par thérapie anticorps monoclonaux.

- Gamma (lignée P.1)



Identifié en décembre 2020 au Brésil et aux USA en janvier 2021. Ce variant présente 10 mutations dans la protéine de pointe. On retrouve trois mutations localisées dans le RBD, similaires au variant B.1.351.

D'après l'OMS, ce variant s'est diffusé dans 45 pays.

- Delta (lignée B.1.617.2)

Identifié en Inde en décembre 2020 et responsable d'une vague entraînant de nombreux décès en avril 2021. Sa présence est signalée sur le sol américain en mars 2021. Cette variante présente 10 mutations et s'est répandue rapidement dans le monde.

- Omicron (lignée B.1.1.529)

Première apparition en Afrique du Sud en novembre 2021, présentant plus de 30 modifications de la protéine de pointe. La modélisation suggère que ce variant montre une augmentation de 13 fois supérieure de l'infectiosité virale et de 2.8 fois plus infectieuses que le variant Delta.

Nous en sommes actuellement à un sous-lignage d'Omicron avec prédominance des souches nommées BA4/BA5.

## **B. VOI (Variants d'intérêt) (21)**

Depuis l'apparition du virus, l'OMS (Organisation mondiale de la santé) a répertorié 8 variants d'intérêt c'est-à-dire associés à des changements susceptibles d'engendrer une transmissibilité accrue, une réduction de la neutralisation par des anticorps ou encore la capacité d'échapper à une détection, voir une diminution de l'efficacité des traitements ou vaccinations.

- Epsilon (B.1.427 et B.1.429)

Apparition aux USA en juin 2020, présentant 8 mutations (B.1.427: L452R, D614G; B.1.429: S13I, W152C, L452R, D614G) et une transmissibilité importante, classant cette souche comme préoccupante sur le sol américain ;

- Zéta (P.2)

Détecté au Brésil en avril 2020 comprenant 8 mutations (L18F; T20N; P26S; F157L; E484K; D614G; S929I; V1176F). Ce variant est classé par l'OMS comme VOI en raison de la diminution potentielle de la neutralisation par des anticorps et vaccins.

- Eta (B.525) et Iota (B.1.526)

Ce variant détecté pour la première fois à New York en novembre 2020, présentant une douzaine de mutations (B.1.525: A67V, Δ69/70, Δ144, E484K, D614G, Q677H, F888L; B.1.526: (L5F\*), T95I, D253G, (S477N\*), (E484K\*), D614G, (A701V\*)), est classé par l’OMS comme VOI en raison de la diminution potentielle de la naturalisation par des anticorps et vaccins.

- Thêta (P.3)

Détection aux Philippines, puis au Japon en février 2021. Cette souche porte des mutations clés (141-143 délétion E484K; N501Y; and P681H).

- Kappa (B.1617.1)

DéTECTÉ pour la première fois en Inde en décembre 2021 présentant lui aussi des mutations clés, classé comme variant d’intérêt par l’OMS et le CDC (Center for Disease Control and Prevention, Agence américaine chargée de la prévention, de l’étude et du contrôle des médicaments).

- Lambda (C.37)

DéTECTÉ pour la première fois au Pérou, désignée en VOI en juin 2021 à cause de sa présence importante dans le sud de l’Amérique.

- Mu (B.1.621)

Identifié en Colombie et placé par l’OMS en VOI en août 2021.

D’autres variants existent, notre propos ici n’est pas d’être exhaustif. On peut cependant affirmer que de nouveaux variants sont régulièrement identifiés porteurs de mutations. Certains auront sans doute un impact sur l’épidémie. Une évolution génétique permanente liée à des mutations ne laisse aucun doute sur l’émergence de nouveaux variants. Les derniers variants identifiés (sous variants d’omicron BA.5) portent le nom de BF.7, BA.2.75, XBB, mais dans un rapport publié le 21 octobre dernier par l’ECDC (Centre Européen de Contrôle et de Prévention des maladies) il semblerait que le variant BQ.1.1 soit présent à des niveaux préoccupants dans la zone Europe, du 17 au 23 octobre 2022, ce nouveau sous variant était détecté dans 19% des cas en France, 9% en Belgique, 7 % en Irlande, 6 % en Hollande et 5 % en Italie et 11% aux États-Unis). Il existe donc une forte probabilité pour que ce nouveau variant devienne majoritaire dans le monde durant l’hiver 2022/2023. Il va falloir apprendre à vivre avec ce virus en mutation permanente, ne pas sous-estimer l’efficacité des gestes barrières et surtout ne pas les oublier trop vite comme il semblerait que ce soit le cas à ce jour. L’évolution

et l'adaptation permanente des vaccins devraient permettre de lutter contre les formes les plus sévères.(24)

#### **IV. Molécules repositionnées testées, utilisées pour traiter les patients (25)**

Dans un premier temps, nous traiterons des traitements repositionnables, en essayant de respecter un ordre « logique ». En effet, au fur et à mesure de l'avancée dans la crise, certaines molécules se sont vues attribuer des bienfaits contre ce virus. Que ce soit par criblage informatique, analyse du mécanisme d'infection, de celui de multiplication, etc. les laboratoires du monde entier ont cherchés, en parallèle des vaccins, des molécules ayant des propriétés potentiellement intéressantes en intervenant dans tel ou tel mécanisme de l'infection, ou même dans celui menant à une « cascade cytokinique », accusée d'être à l'origine de la majorité des formes graves et des décès. C'est donc en essayant de respecter cet ordre que nous analyserons les données actuelles de la science sur ces potentiels traitements.

Pour chacune des molécules, nous détaillerons son histoire, sa structure, sa famille et ses indications initiales pour ensuite nous intéresser à la partie que celle-ci cible au niveau du fonctionnement du SARS-CoV-2. Nous étudierons les études *in vitro* dans un premier temps si celles-ci existent, sont exploitables et paraissent intéressantes pour ensuite nous pencher sur ce qu'il y a de plus important dans le cas de cette thèse, à savoir les études *in vivo*. Les essais cliniques randomisés en double aveugle restent les études les plus solides du point de vue de la science, c'est donc ces derniers que nous chercherons préférentiellement. Malheureusement, le virus est apparu si soudainement que certaines molécules ont été vendues par la presse et par certaines études de petite cohorte non randomisées sans double aveugle comme de réelles solutions à la pandémie. Dans le cas de la majorité des molécules que nous allons présenter, il sera nécessaire de regarder ces études et les articles de presse qui en découlent avant de passer aux essais cliniques réalisés dans des programmes officiels de l'EMA (Agence Européenne des Médicaments), OMS, FDA (Agence Fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux), etc. Il sera extrêmement intéressant, et même nécessaire de prendre en compte la balance-bénéfice/risque de ces traitements prescrits, bien souvent, hors AMM.

Ainsi nous essayerons de comprendre si nous avons des solutions pour lutter contre ce virus dans nos tiroirs, à l'officine.

Après avoir passé au crible la majorité des molécules citées depuis mars 2020, nous regarderons également les quelques associations de celles-ci proposées par certains médecins, groupes de

médecins, et autres scientifiques qui ont pu, une nouvelle fois, trouver écho dans certains médias, sur les réseaux sociaux ou sur des sites internet (souvent loin des discours des instances officielles). Ainsi nous avons pu croiser des protocoles de soins, sans trop de difficulté sur des sites comme re-info-covid, très rapidement après le début de la pandémie, sans qu'il n'y ait aucune mention de contre-indications, de précautions d'emploi... Ceux-ci ont-ils créé une défiance envers les instances officielles et les professionnels de santé se basant sur celle-ci, ou ont-ils aidé à sauver des vies, et à soigner des patients ? C'est une question qui interviendra après analyse des molécules proposées, de leurs associations, des essais cliniques et de la balance-bénéfice/risque.

Puis, une fois cette partie traitée, nous regarderons la réalité du terrain via un questionnaire envoyé à nos confrères pharmaciens de la région Grand Est afin de savoir quels types de prescriptions ils avaient pu rencontrer, qu'en avaient-ils fait ? Délivrance hors AMM, ou non-délivrance, etc. pour analyser nos comportements, ce qui aurait pu ou dû être amélioré, ce qui a été bien fait, tout en remettant cela dans le contexte du moment : à savoir l'émergence d'un virus inconnu qui a conquis le monde en l'espace de quelques semaines sans que l'on ait été prêt à cela, sans traitement, avec des hôpitaux à saturations, etc.

Puis, de façon sûrement plus succincte, nous évoquerons les traitements mis sur le marché avec comme indication première le traitement de la COVID-19, qui sont sortis bien plus récemment, et qui furent longtemps réservés aux hôpitaux de par leur présentation (anticorps monoclonaux injectables pour la plupart), et l'arrivée ces derniers jours du Paxlovid, traitement très attendu, sous forme de 30 comprimés à prendre en 5 jours dès les premiers symptômes chez les personnes à risque de forme grave. Avec beaucoup de contre-indications, de précautions d'emploi et d'effets indésirables. Comme pour les traitements hors AMM, la balance bénéfice-risque doit être calculée par les professionnels de santé au cas par cas. Mais nous en reparlerons plus en détail en temps voulu. Exceptionnellement, la chloroquine et l'hydroxychloroquine seront traitées ensemble compte tenu de leurs nombreuses similitudes.

## **1. Chloroquine et hydroxychloroquine**

- La Chloroquine fut la première molécule évoquée pour traiter les patients atteints de COVID-19. La Chloroquine est synthétisée en 1936 et prend alors le nom de « sontochine » avant d'être renommée chloroquine en 1946. Sa mise sur le marché dans l'indication de traitement antipaludéen date de 1947 en France sous le nom de commerce de «

NIVAQUINE® ». Ce médicament existe encore de nos jours même s'il n'est presque plus prescrit... En effet, les résistances de *Plasmodium Falciparum* (parasite responsable du paludisme) le rendent moins intéressant que des molécules plus récentes, mieux tolérées et plus efficaces. De 1947 à nos jours d'autres indications sont venues se greffer à l'AMM. On retrouve ainsi dans son résumé des caractéristiques du produit (RCP) trois indications :

- Antipaludéen
- Rhumatologique (Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde)
- Dermatologie (« Lupus érythémateux discoïde, lupus érythémateux subaigu, traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques, prévention des lucites »)(26))

Après séquençage de son ARN, la proximité du SARS-CoV-2 avec le SARS-CoV1 responsable de l'épidémie de SRAS fin 2002 a permis de reprendre les études menées dans le début des années 2000 pour partir d'une base de connaissances (études datant de la fin de l'épidémie de SRAS). Dans ces connaissances, il avait semblé que la chloroquine, ayant une autorisation de mise sur le marché pour les indications suivantes : « Parasitologie : Traitement curatif et préventif du paludisme. Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances.

Rhumatologie : Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.  
Dermatologie : Lupus érythémateux discoïde. Lupus érythémateux subaigu. Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques. Prévention des lucites. » (26) semblait avoir, *in vitro*, une activité antivirale intéressante mais à des doses se situant dans la zone toxique de la molécule(25). En tout cas assez intéressante pour relancer les recherches dessus, au tout début de la pandémie de SARS-CoV-2. Et en plus de cette propriété antivirale, la chloroquine est connue pour avoir une activité anti-inflammatoire en plus de connaître son profil de tolérance ainsi que toutes les données de sécurité chez l'humain.(27)

Structure chimique :

Nom complet : (RS)-N-(7-chloroquinolin-4-yl)-N,N-diéthyl-pentane-1,4-diamine

N° CAS : 54-05-7

Code ATC P01BA01

Ce code ATC permet de nous indiquer que nous sommes face à une molécule ayant des propriétés antiparasitaires contre les protozoaires, et plus précisément dans le traitement de la malaria. C'est une molécule classée dans les aminoquinoléines. Elle est synthétisée en 1936 avant d'être commercialisée en France en 1947 dans un contexte de recherche de traitements contre le paludisme plus efficace et surtout ayant une meilleure tolérance que la quinine. (22)

Quant à l'hydroxychloroquine, son nom chimique complet est : (RS)-2-[4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]pentyl](éthyl)amino]éthanol

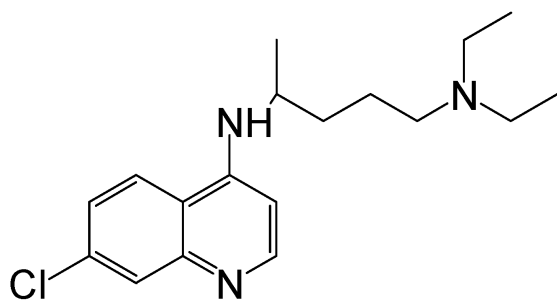
N° CAS : 118-42-3

Code ATC P01BA02

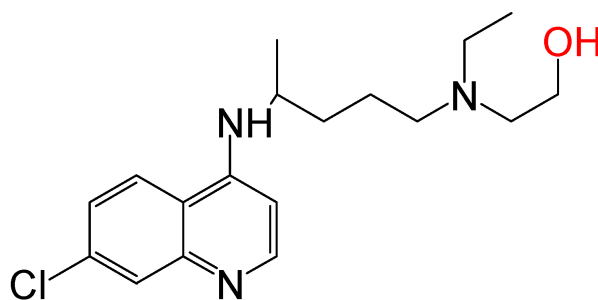
Il s'agit d'une aminoquinoléine antiparasitaire utilisée contre les protozoaires et plus précisément le responsable de la malaria. Elle est synthétisée en 1936 avant d'être commercialisée en France en 1949 dans un contexte de recherche de traitements contre le paludisme plus efficace et surtout ayant une meilleure tolérance que la quinine.

L'hydroxychloroquine est très proche de la chloroquine en effet, au niveau moléculaire, un groupement méthyle est substitué par un groupement hydroxyle d'où son nom d'hydroxychloroquine. Cette forme fut synthétisée plus tard et son utilisation est plus récente que celle de sa « cousine » la chloroquine. Les indications restent très proches avec des utilisations en tant qu'antipaludéen, en traitement d'accès fébriles paludéen, cette molécule possède aussi une activité anti-inflammatoire d'où son utilisation dans le traitement de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, enfin elle dispose *in vitro* d'une faible activité antivirale non spécifique.(29)

Comme nous pouvons le voir ci-dessous, un simple groupement hydroxyle sépare les deux molécules.(30)



Chloroquine (CQ)  
 CAS No. 54-05-7  
 Formula:  $C_{18}H_{26}ClN_3$   
 MW: 319.9



Hydroxychloroquine (HCQ)  
 CAS No. 118-42-3  
 Formula:  $C_{18}H_{26}ClN_3O$   
 MW: 335.9

Figure 5 : Structure moléculaire de la chloroquine, de l'hydroxychloroquine

### A. Mécanisme antiviral supposé

Théoriquement, il existe plusieurs mécanismes qui pourraient expliquer les possibles effets antiviraux de la CQ (chloroquine) et de l'HCQ (hydroxychloroquine) et qui sont liés au SARS-CoV-2 « Devaud et al. 2020 » :

1. L'inhibition de la quinone réductase 2 (QR2), impliquée dans la synthèse de l'acide sialique, joue un rôle dans la reconnaissance des ligands. Il jouera un rôle dans l'activité antivirale contre le coronavirus HCoV-O43 et l'orthomyxovirus. En particulier, l'absence de glycosylation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) empêche la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans les cellules Vero dans un modèle *in vitro* (Vincent et al. 2005). On pense que le récepteur ACE2 est régulé positivement par le SRAS-CoV et le MERS-CoV.
2. Alcalinisation des endosomes. Chloroquine et hydroxychloroquine sont des bases faibles connues pour élever le pH des organites intracellulaires acides, tels que les endosomes/lysosomes, qui sont essentiels à la fusion membranaire. La lumière des endosomes et des lysosomes est maintenue à un pH de 4,5 à 6,5 (Hu et 2015). Ces deux molécules peuvent perturber le processus d'acidification, en empêchant la maturation endosomale et le transport et la libération ultérieurs des virions. Ce mécanisme semble être important pour la pathogenèse du SARS-CoV (Mingo et al 2015). Il a été observé que la chloroquine augmentait le pH des lysosomes à 6,5 à une concentration de 100  $\mu$ M (Popert 1976). L'alcalinisation empêche la fusion virus-endosome, ce qui entraîne la libération du virus dans le cytoplasme ; un pH acide dans les endosomes est également

nécessaire pour la dégradation virale, la libération d'ARN et la réplicase ; l'alcalinisation peut également affecter la production d'autophagosomes clivés : Liu et al (2020).

3. Interférer avec les modifications post-traductionnelles des protéines virales dans l'appareil de Golgi : le bourgeonnement des virus nécessite une protéine M susceptible d'être affectée par la chloroquine : cette hypothèse n'a pas été démontrée dans le SARS-CoV-2. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont également connues pour leurs effets anti-inflammatoires et c'est pourquoi elles sont utilisées pour les maladies auto-immunes/inflammatoires :

- Inhibe la phosphorylation/activation de la protéine kinase p38 activée par les mitogènes (MAPK), qui est normalement nécessaire pour compléter la réplication virale : il est supposé qu'elle joue un rôle dans l'action *in vitro* contre le coronavirus HCoV-229

- Inhibition des cytokines dans différents modèles : IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ . (31)

## **B. Utilisation en France**

### **La chloroquine est utilisée :**

« En parasitologie :

La CQ est un traitement curatif et préventif du paludisme.

Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances.

En rhumatologie :

La CQ est prescrite dans le traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.

En dermatologie :

Lupus érythémateux discoïde.



Lupus érythémateux subaigu.

Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.

Prévention des lucites. » (32)

**L'hydroxychloroquine est utilisée dans les cas suivants :**

« Chez l'adulte :

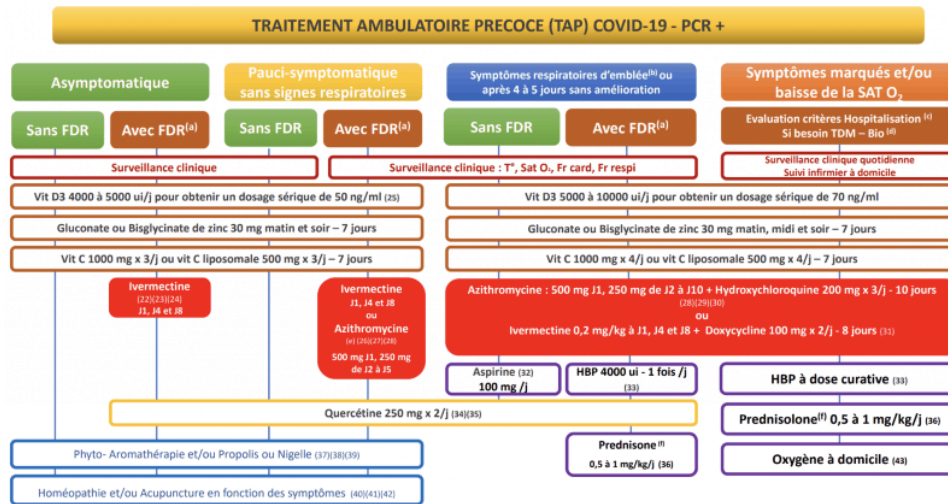
- Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux subaigu.
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.
- Prévention des lucites.

Pour une population pédiatrique :

- Traitement de l'arthrite du sujet jeune d'origine idiopathique (en association avec d'autres traitements).
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux systémique. »(32)

### **C. Utilisation en France hors AMM**

Très vigoureusement promu dans un premier temps par le Professeur D. Raoult de l'IHU de Marseille, ce traitement est vite devenu dans les médias et sur certains réseaux sociaux, le traitement de référence contre la COVID-19 puisque le seul traitement proposé était un antalgique, comme pour les gripes simples, hors vaccination. Dès le 25 février 2020, le Professeur D. Raoult, dans l'une de ses vidéos parle de « l'infection respiratoire la plus simple à traiter de toutes » (33). Malheureusement, ce traitement est resté celui de référence pour certains médias et canaux sociaux alternatifs, y compris après la publication de nombreuses études démontrant son inefficacité *in vivo*. Même si cette vidéo Youtube a été retirée, cette promotion hors AMM d'une molécule inefficace et dangereuse à favoriser le comportement de divers sites « alternatifs », tel que « <https://reinfocovid.fr/> », mettant à disposition des Français un « arbre décisionnel » permettant à chacun de savoir à quelles molécules il devait avoir recours « seul ».(34)



Divers médias ont présenté des critiques documentées et argumentées de ces protocoles sauvages, comme par exemple le journal Le Monde.(35)

#### **D. Effets indésirables connus et prévisibles et contre-indications :**

##### **Pour la Chloroquine :**

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la chloroquine, à ses dérivés, ou à l'un des constituants de ce médicament,
- Rétinopathies (sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique),
- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales :

- Chez les sujets atteints de porphyrie intermittente, la prise de chloroquine peut déclencher la survenue d'une crise aiguë.
- Chez les sujets atteints de porphyrie cutanée tardive, la prise de chloroquine peut favoriser la survenue d'une atteinte hépatique et ce, de façon dose-dépendante.

- Chez les sujets atteints de psoriasis, l'administration de chloroquine peut entraîner une aggravation des lésions.
- Chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques traités au long cours par des doses élevées de chloroquine, une rétinopathie peut survenir. Afin de dépister les complications rétiniennes liées à l'utilisation de la chloroquine, qui peut exceptionnellement mener à une maculopathie irréversible, il conviendra de rechercher une anomalie ophtalmologique avant le début ou dans les premières semaines du traitement chez les patients pour lesquels un traitement au long cours est envisagé. Cette recherche d'une anomalie ophtalmologique peut être effectuée par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels et une évaluation de l'acuité visuelle par lecture de textes et de caractères de différentes tailles avec chaque œil séparément. En cours de traitement, les modalités et la fréquence de surveillance ophtalmologique sont à définir en fonction de :
  - La dose quotidienne prescrite : les doses de chloroquine inférieures à 4 mg/kg/j sont considérées comme les doses à faible risque.
  - La durée du traitement : aux doses inférieures à 4 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années du traitement.
  - La présence de facteurs de risque supplémentaires comme l'âge du patient supérieur à 65 ans, l'insuffisance rénale chronique, l'existence éventuelle d'une atteinte oculaire préalable.
  - Chez les patients avec une acuité visuelle normale, traités par les doses de chloroquine considérées comme les doses à faible risque et sans autre facteur de risque préalable, un suivi clinique simple peut être effectué une fois par an (questionnaire, évaluation de l'acuité visuelle).
  - Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.

**Liées aux excipients :**

- Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

**Précautions particulières d'emploi :**

- La chloroquine doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale (prévoir une adaptation de la posologie).
- La chloroquine sera utilisée avec prudence en cas d'épilepsie. »(32)

**Tandis que pour l'hydroxychloroquine :**

**Contre-indications :**

- Hypersensibilité à la chloroquine, à l'hydroxychloroquine ou à l'un des excipients.
- Rétinopathies.
- Allaitement.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge. »(36)

**Effets indésirables de la chloroquine :**

D'après le résumé du RCP, pour la chloroquine, nous avons ces effets indésirables de répertoriés :

**EI les plus (32)**

Troubles digestifs	Possibilités d'intolérance gastro-intestinale modérée incluant nausées, vomissements et diarrhées.
Atteintes du système nerveux	Céphalées et étourdissement
Atteintes visuelles	Troubles de l'accommodation, vision floue
Atteintes de la peau et des annexes	Réaction allergique ou anaphylactoïde (urticair, œdème de Quincke) Éruption cutanée, prurit

**Les autres EI sont classés en annexe**

D'autres effets neuropsychiatriques ont récemment été mis en évidence. (37)

**Tandis que nous avons les effets indésirables suivants pour l'hydroxychloroquine, d'après le RCP correspondant :**

«

**EI les plus fréquents (36)**

Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, nausées et vomissement. Disparition des symptômes avec réduction ou arrêt du traitement.
Effets oculaires	Possibilité de troubles de l'accommodation
Effets cutanéomuqueux	Possibilité de développer un prurit, éruption cutanée.
Troubles du système nerveux	Apparition possible de céphalées
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Risque de développement d'une anorexie.

**Les autres EI sont classés en annexe**

Nous pouvons observer que, globalement, les effets indésirables semblent à la fois plus sporadiques avec l'hydroxychloroquine qu'avec la chloroquine et que ceux-ci semblaient, en majorité, être d'une gravité moindre. Ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, l'utilisation de l'hydroxychloroquine à plus grande échelle lors des essais cliniques suivants :

**E. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante**

**a. Évaluation pharmacologique**

Le service de Pharmacologie et toxicologie clinique des Hôpitaux Universitaire de Genève (HUG) (38) s'est penché sur la question en essayant de synthétiser les différents essais cliniques.

Si dans un premier temps les données en laboratoire ont laissé un espoir d'efficacité antivirale de cette molécule sur la COVID-19, les essais sur les animaux ne sont pas venus confirmer cette hypothèse ni en tant que traitement ni en termes de prévention.

De nombreux essais cliniques ont été menés dans ce sens durant ces derniers temps, essais contrôlés et randomisés, c'est-à-dire qui consiste à introduire « des données aléatoires dans un calcul, dans le but notamment de valider un raisonnement à partir d'un échantillon sélectionné aléatoirement. Ce procédé permet de diminuer, voire d'éliminer, l'interférence de certains acteurs qui pourraient fausser le résultat. » (39)

Parmi ces essais qualifiés de sérieux au regard de la méthodologie retenue, on référence RECOVERY (UK) et SOLIDARITY (OMS). Cependant, aucun ne démontre une efficacité ni

de conséquences positives sur la mortalité, l'admission en réanimation ou encore sur le temps de l'intubation.

Par contre, les centres de pharmacovigilance ont pu référencer des signes de toxicité cardiaques et des troubles neuropsychiatriques.(37,40)

Quelques études tentent de démontrer l'efficacité de l'HCQ, mais elles sont remises en cause par de nombreux biais venant altérer la qualité et la fiabilité des résultats.(41–43)

Aucun essai sérieux et randomisé n'est venu prouver l'efficacité de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine dans la lutte contre la COVID-19. Au contraire des effets négatifs notamment cardiaques sont relevés. Et le rapport-bénéfice/risque est défavorable. La prescription de ces deux molécules n'est plus recommandée, ceci sur le territoire français, mais également majoritairement au niveau mondial.(38)

➤ **Données *in vitro***

« L'HCQ et la CQ ont été testées sur des cellules Vero infectées par le SARS-CoV-2 « Yao et al 2020, Wang et al 2020, Liu, Cell Discov 2020, Maisonnasse et al 2020 ». Les deux molécules ont diminué la réplication virale : la EC50 (Concentration Efficace Médiane) pour la CQ était de 23,9 µM et 5,5 µM à 24h et 48h et pour l'HCQ de 6,1 µM et 0,7 µM à 24h et 48h selon « Yao et al (2020) », tandis que « Wang et al (2020) » ont trouvé pour la CQ une EC50 de 1,1 µM à 48h. Il est intéressant de noter que, sur un modèle similaire, « Liu et al (2020) » ont constaté que les deux molécules étaient efficaces mais que la EC50 de la CQ était inférieure à celle de l'HCQ. Des résultats similaires sur les cellules Vero ont été obtenus avec la CQ sur un modèle pour le virus SARS-CoV1 « Vincent et al 2005 ». Un possible effet synergique de l'HCQ 5µM combinée à l'azithromycine 5 ou 10 µM sur des cellules Vero est mis en évidence par « Andreani et al (2020) ». « Maisonnasse et al » ont quant à eux retrouvé un EC50 de l'HCQ à 2.2µM et 4.4µM à 48 et 72h (cellules Vero). Toutefois, les auteurs n'ont pas pu démontrer d'activité antivirale de l'HCQ sur un modèle d'épithélium respiratoire reconstitué (MucilAir™) développé à partir de cellules nasales et bronchiques. »(44)

➤ **Études animales**

Une étude française, de « Maisonnasse P et al » du CEA « Commissariat à l'Énergie Atomique » publiée dans « *Nature* » randomisée a été réalisée sur des primates, plus précisément des singes de la famille des macaques, infectés par la COVID-19. L'hydroxychloroquine a été testé à différents dosages, d'abord une forte dose 90 mg/kg sur une durée de 1 jour, puis 45 mg/kg pendant 10 jours, ensuite 30 mg/kg durant 1 jour et enfin

15mg/kg durant 12 jours, associé ou non à de l'azithromycine 36 mg/ Kg puis 18 mg/kg. Un suivi journalier a été mis en place la première semaine, puis le suivi s'est espacé à deux fois par semaine. Les éléments étudiés, le poids, la température, la fréquence respiratoire, le rythme cardiaque et le taux d'oxygène dans le sang. La charge virale a été mesurée au niveau du sang, du nez, de la trachée et du rectum durant cette étude. Aucune différence n'a pu être relevée par rapport à l'échantillon placebo, quel que soit le schéma thérapeutique retenu (dosage faible ou plus élevé), le timing de l'introduction du traitement (avant, pendant ou à la fin de l'infection). Les résultats de l'étude démontrent que la probabilité que l'hydroxychloroquine ait une activité antivirale sur la COVID-19 est nulle et ne permet pas d'envisager une translation efficace à l'humain. (43)

### ➤ **Données cliniques**

De nombreuses études, environ 350, viennent confirmer l'absence d'efficacité de la Chloroquine face à la COVID-19 et leurs conclusions arrivent au même constat. Je me propose de référencer les principales ci-dessous en mettant en évidence leurs conclusions.

#### **b. Méta-analyses et revus systématiques**

Toutes les études référencées s'accordent sur les mêmes constats, à savoir l'absence d'impacts positifs sur la mortalité en mettant en lumière les effets indésirables du traitement et ses effets néfastes sur plus de 25000 patients étudiés dans les différentes études. Notons particulièrement les grands essais internationaux qui ont permis de contrôler l'efficacité de l'hydroxychloroquine, RECOVERY et SOLIDARITY qui regroupaient respectivement 4716 et 1853 patients.

De cette méta-analyse, aucun avantage n'a pu être démontré lors de l'utilisation de chloroquine ou d'hydroxychloroquine. Au contraire, la prise d'hydroxychloroquine était associée à un plus grand risque de mortalité. Pour résumer, l'hydroxychloroquine n'apportait pas d'avantage et présentait un risque de surmortalité chez les patients atteints de la COVID-19.(45–49)

### **c. Études randomisées ayant été contrôlées**

Treize études (43–52) portant sur 20 000 patients environ, mettent en lumière :

- Les patients sous chloroquine présentaient un risque de décès plus important, essentiellement lié à une mortalité cardiaque.
- Aucune différence à noter entre les groupes placebos et les groupes traités à chloroquine
- Absence d'intérêt de la prescription de la chloroquine pour les patients atteints d'une COVID-19 légère.
- L'administration de la chloroquine n'a pas engendré une diminution de la charge virale oropharyngée.
- L'administration de l'hydroxychloroquine n'empêche pas le développement de la maladie.

D'une manière générale, les études sont basées sur un comparatif entre un groupe chloroquine et un groupe placebo, les auteurs concluent à l'absence de différences significatives entre les deux groupes étudiés. (50–61)

### **d. Études rétrospectives basées sur l'observation**

La majorité des études portant sur plus de 3800 patients, ne démontrent pas de bénéfices à l'administration de HCQ, certaine comme « Magnoli et al » relève même un taux de mortalité plus élevé dans le groupe HCQ ;

D'autres comme « Rosenberg et al » proposent l'étude concomitante de l'HCQ avec de l'azithromycine avec des résultats non significativement différents avec le groupe contrôle au niveau de la mortalité.

D'une manière générale, les auteurs ne démontrent pas l'intérêt de la prescription d'HCQ dans le traitement de la COVID-19.(62,63)

### **e. Série basée sur l'observation et vérification historique**

Les essais randomisés sont souvent considérés par la communauté scientifique comme la référence ultime, pourtant leurs résultats peuvent avoir une portée limitée, car réalisés en milieu hospitalier souvent sur une période courte. Les études observationnelles



peuvent apporter un éclairage différent, sur des populations plus larges et surtout sur des périodes plus longues, ces résultats peuvent venir apporter un complément aux essais randomisés traditionnels.

Cinq études (60-64) mettent en lumière une accélération au retour d'un négatif virale pour les groupes placés sous HCQ, parfois même un risque moins élevé de transfert en soins intensifs. L'azithromycine a souvent été proposée en traitement parallèle. Les auteurs relèvent des effets secondaires, neurologiques, gastro-intestinaux. Des patients ont dû quitter les études en raison d'un allongement du QT (perturbation de la contraction cardiaque).

D'une manière générale, ces études relèvent une évidence faible liée à de possibles biais ; absence de randomisation, patients avec test PCR positifs, hospitalisés sans tenir compte de leur état clinique, groupes non identiques au départ, plus de cas sévères dans le groupe de contrôle, parfois conflits d'intérêt, l'éditeur du journal est un co-auteur de l'étude, groupe contrôle non comparable au groupe traité en termes d'âge et de comorbidités, etc.

Ces études finalement ne mettent pas en évidence le bénéfice attendu de la prescription de l'HCQ. (42,64–67)

## **F. Balance bénéfice-risque**

En octobre 2019, suite à une réévaluation de l'ANSM, la Nivaquine® et le Plaquenil® ont été inscrits sur la liste 2 des substances vénéneuses.

De plus, leur efficacité dans le traitement de la COVID-19 est difficile à mettre en avant ... il semblerait que cette molécule soit actuellement dans la catégorie des traitements intéressant *in-vitro* mais inefficace *in-vivo*. Donc, compte tenu de leur inefficacité démontrée dans les essais cliniques et la littérature existante, de la gravité potentielle de leurs effets indésirables et des difficultés à mettre en place l'un de ses traitements compte tenu des contre-indications existantes, leur balance bénéfice-risque ne paraît pas être en faveur d'une indication de ces traitements en première intention et en ambulatoire dans le traitement de la COVID-19.

## **G. Conclusion et recommandations nationales et internationales**

L'ANSM, comme la majorité des autorités sanitaires mondiales, se sont penchées sur le cas de la chloroquine et sur celui de l'hydroxychloroquine, et même s'ils furent vecteurs d'espoir en début de pandémie, rapidement leur inefficacité et leurs effets indésirables connus ou non sont venus noircir le tableau. Ainsi suite à une demande de RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) émanant de l'IHU (Institut Hospitalo-Universitaire) de Marseille, l'ANSM n'a pu que refuser la délivrance de cette recommandation. (68)

Au niveau national et international (la France, Les États-Unis, l'Australie, le Canada, le Royaume-Uni, la Belgique, l'Italie ...) ne recommandent plus la prescription de l'Hydroxychloroquine contre la COVID-19.

### **SUISSE**

En avril 2020 Swissmedic met en garde contre les effets indésirables graves ; notamment arythmies cardiaques pouvant se révéler fatales sous hydroxychloroquine et chloroquine. Cet organisme met en lumière les risques hépatiques, rénale, neurologique et d'hypoglycémie. (69)

### **FRANCE**

L'ANSM en date du 14 mai 2020 émet un avis de surveillance renforcé sur les effets indésirables. Le 26 mai elle demande la suspension par précaution des essais cliniques. (70)

Le 24 mai le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) conseille de ne plus utiliser l'HCQ dans les prescriptions COVID-19. Le 23 octobre 2020, l'ANSM déclare que devant les résultats très contradictoires des différentes études, l'utilisation de l'HCQ contre la maladie de la COVID-19 n'est pas efficace. Devant les risques accrus notamment cardio-vasculaires, le rapport-bénéfice/risque ne permet pas à l'ANSM de répondre positivement à la demande de RTU. (68)

### **ÉTATS-UNIS**

La FDA (Food and Drug Administration) c'est-à-dire l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux le 24 avril 2020 met en garde contre l'utilisation

de l'HCQ et/ou de la CQ contre la COVID-19 en soulignant les risques de trouble du rythme cardiaque. (71)

Le 20 juin 2020 le NIH (National Institut of Health, Institut Américain de la santé), met un terme à son essai clinique en raison de l'absence de bénéfice du traitement proposé ; la FDA retire l'autorisation d'utilisation d'urgence de l'HCQ et la CQ. (72)

Le 01 juillet, la FDA relève les problèmes liés au rythme cardiaque dans l'utilisation de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine hors milieu hospitalier. (73)

usehydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or

Le 9 octobre, c'est au tour de la NIH de recommander de plus utiliser la chloroquine ou l'hydroxychloroquine dans le milieu hospitalier et non hospitalier avec ou sans azithromycine.

#### **CANADA**

Depuis le 25 avril 2020, le gouvernement canadien met en garde contre l'utilisation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans la COVID-19. (74)

#### **AUSTRALIE**

Le 6 mai à la lecture de 11 essais randomisés sur 6300 patients, l'Australie note que l'hydroxychloroquine n'est pas plus efficace que les autres traitements dits standards pour traiter la COVID-19. (75)

Le 5 novembre le living guidelines de la Task Force National Australienne se prononce pour :

- La non-utilisation de l'hydroxychloroquine en traitement de la COVID-19 aux adultes, enfants, adolescents, aux femmes enceintes et allaitantes, aux personnes âgées et aux personnes sous protocole de soins palliatifs.
- La non-prescription de manière préventive pour les personnels de santé.

(75)

#### **BELGIQUE**

La Belgique ne recommande plus depuis le 10 juin l'utilisation de l'hydroxychloroquine en raison des essais cliniques et de leurs résultats. (51)

## ITALIE

Depuis le 26 mai 2020, l'AIFA (Agenzia Italiana Del Farmaco) a suspendu l'autorisation, mais également le remboursement de ces molécules dans le traitement de la COVID-19. (76)

## ROYAUME-UNI

Le Royaume-Uni ne recommande pas l'utilisation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine en dehors d'un essai clinique en milieu hospitalier. (77)

## EMA (Agence Européenne du Médicament)

L'EMA rappelle en date du 24 mai les risques liés à l'utilisation de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine. (78)

Sachant que dans notre cas, et au niveau législatif interprétable et opposable en France, nous baserons sur les avis de l'EMA et sur celui de l'ANSM. Ainsi, d'après ces avis, il est très clair que ni la chloroquine ni l'hydroxychloroquine n'auraient dû être prescrites dans le cadre d'un traitement contre le SARS-CoV-2. Du moins, pas après la sortie de ces avis, soit 2020.

## **2. Azithromycine (79)**

Suite aux conclusions d'une grande partie des études menées sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine, le Professeur Raoult était quelque peu contraint à revenir sur le traitement qu'il jugeait efficace quelques semaines auparavant, son apparition ayant été très médiatisée. Ainsi, très vite il ajoute l'azithromycine à son « protocole » proposant de la CQ ou de l'HCQ, en parlant le 17 mars 2022 sur la chaîne YouTube de l'IHU de Marseille (80) pour éviter, à l'époque et selon lui, une surinfection, tout en conservant le principal composant antiviral dans le traitement, à savoir l'HCQ dont on vient de voir qu'elle était inefficace in vivo.

C'est en se basant sur ces données, qu'une partie des essais sur l'azithromycine s'est construite, il ne sera donc pas étonnant de voir que dans la majorité des cas, l'azithromycine est testée en association avec la CQ ou de l'HCQ.

Ci-dessous : une figure présentant la structure chimique de l'azithromycine. (81)

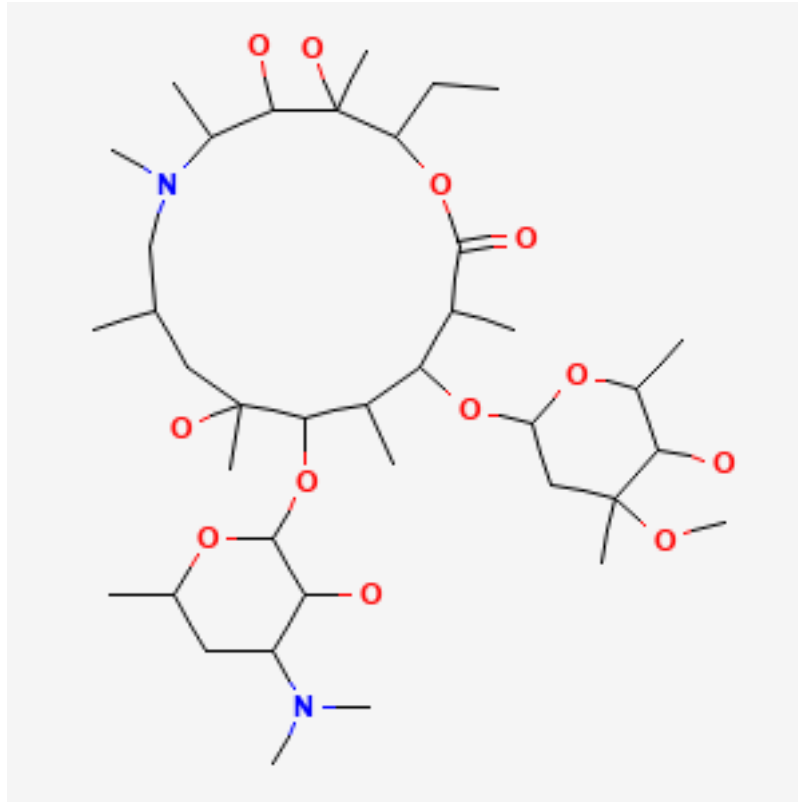


Figure 6 : Structure chimique de l'azithromycine

### A. Mécanisme antiviral supposé

L'étude « Gielen et al 2010 » semble démontrer que les macrolides comme l'azithromycine auraient de propriétés antivirales sur les cellules épithéliales bronchiques. En constatant sur des malades atteints de la mucoviscidose une baisse de la multiplication du rhinovirus des cellules bronchiques. Ce phénomène s'expliquant semble-t-il par une induction des interférons. (82)

Plusieurs études viennent confirmer cette hypothèse, d'abord « Retallack et al (2016) » qui note l'implication de la azithromycine comme inhibiteur de la réplication du virus Zika, ensuite l'étude « Tran and al (2019) » qui démontre le rôle d'interférence avec le processus d'internalisation cellulaire du virus et enfin l'étude « Zeng et al (2019) » qui tend à démontrer que l'azithromycine aurait une certaine efficacité en cas 'infection par une espèce d'entérovirus, en réduisant les symptômes, et en augmentant les chances de survie

## **B. Utilisation en France**

L'azithromycine est un antibiotique de la classe des macrolides, ce qui signifie que sa cible naturelle est bactériologique et non virale normalement.

Cette molécule a une particularité. En effet c'est l'un des seuls antibiotiques disponibles sur le marché ayant une activité intracellulaire. Permettant notamment de traiter les MAC (*mycobacterium-avium* intracellulaire), mais aussi plus souvent, en traitement monodose de *Chlamydiae trachomatis* qui est également une infection intracellulaire.

Ce traitement existe en comprimés de 250 ou 500 mg et les posologies sont souvent de 500mg le premier jour puis de 250 mg les 4 jours suivants (d'où un emballage par six des comprimés de 250 mg) il existe également le traitement en monodose dans lequel nous ne retrouvons que quatre comprimés qui se prennent en prise unique contre les chlamydias.

### **Les indications en monodose sont :**

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

· urétrites et cervicites non gonococciques dues à *Chlamydiae trachomatis*.

La capacité d'un traitement par azithromycine d'éradiquer une tréponématose non diagnostiquée n'a pas été évaluée.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. » (83)

### **Les autres indications sont :**

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.»

(84)

L'un des bénéfices de cette molécule, sur le papier, serait d'éviter une surinfection bactérienne suite au développement d'une symptomatologie bronchique de la COVID-19.

Ce bénéfice est contrebalancé par l'un des effets indésirables que nous verrons ci-dessous qui est d'augmenter l'intervalle QT des patients traités... Sachant qu'au départ, l'azithromycine était recommandée par certains médecins en complément de l'hydroxychloroquine qui partage cet effet indésirable et qui par conséquent, le potentialise et fait risquer au patient une arythmie avec risque de torsades de pointes.

### **C. Effets indésirables connus et prévisibles et contre-indications :**

#### **Prolongation de l'intervalle QT**

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine. Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT.
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. (83,84)

## **Effet indésirables :**

### **EI les plus fréquents (83,84)**

Affections système nerveux	Possibles céphalées
Affections gastro-intestinales	Possibles diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, nausées
Investigations	Diminution de la numérotation lymphocytaire Augmentation de la numération des éosinophiles Diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang Basophiles, Monocytes et Neutrophiles augmentés

**Les autres EI sont classés en annexe**

#### **D. Essais cliniques et bibliographie publiée**

Sur 8 études, deux, réalisées en 2015 et 2016, « Beigelman et al » et « Lee et al », ont mis en évidence une réduction significative de la production de cytokines par les cellules épithéliales chez les patients placés sous azithromycine. La libération des cytokines semble s'expliquer par un effet anti-inflammatoire qui serait à l'origine, d'un « orage cytokinique », pouvant être le déclencheur de nombreuses complications sévères dans la COVID-19.

L'azithromycine a été dans la quasi-totalité des études citées prescrite en parallèle de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine. À l'exception des résultats très controversés, défendus par le professeur Raoult présentant une évidence très faible liée aux biais de l'étude, les résultats ne démontrent pas une efficacité significative ni un quelconque bénéfice de l'utilisation de ces molécules dans le traitement de la COVID-19. (58,64,65,67,85–89)



### **E. Balance bénéfice-risque**

La modification et l'allongement de l'intervalle QTc doivent amener le prescripteur à la plus grande prudence surtout en combinaison avec d'autres médicaments présentant des facteurs de risques potentiellement similaires (ex. : antidépresseurs, antiarythmiques, etc.). Une étude new-yorkaise basée sur un échantillon de 84 patients traités a relevé une augmentation de l'intervalle QT chez 30% de l'échantillon de plus de 40msec, 11 % un allongement supérieur à 500msec. L'étude montre également que la présence d'une insuffisance rénale était prédictive à l'allongement de la durée de la contraction cardiaque. (90)

### **F. Conclusion**

Les différentes études ne montrent pas l'intérêt ni le moindre bénéfice sur la prescription de l'azithromycine dans le traitement de la COVID-19. Connue pour ses multiples interactions médicamenteuses, il est opportun de faire une vérification à l'aide du site : [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)

## **3. Ivermectine (91)**

Dès le 20 janvier 2021, l'équipe de l'IHU de Marseille du Professeur D. Raoult poste une vidéo parlant de l'ivermectine, en faisant une « alternative thérapeutique raisonnable contre le SARS-CoV-2 »? En effet suite aux démonstrations de l'inefficacité des précédents traitements sensés miraculeux (CQ puis HCQ + Azithromycine), cette équipe semble toujours à la recherche d'un traitement miracle. (92)

### **A. Mécanisme antiviral supposé**

L'IVM (Ivermectine) est une lactone macrocyclique ayant une activité antiparasitaire. Elle a une efficacité pharmacologique contre certains agents pathogènes comme contre certains parasites tels que ceux responsables de la gale, mais il semblerait qu'elle ait également une activité non nulle contre certains virus comprenant le SARS-CoV-2. C'est un mélange de 22,23-dihydroavermectine B1a(93) à hauteur de 80% et de 22,23-dihydroavermectine B1b(94) cf. schémas suivants (93,94) :

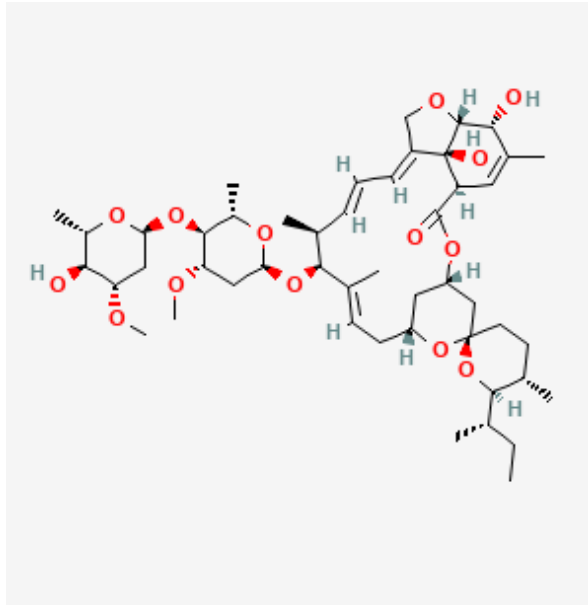


Figure 7 : Structure chimique de l'Ivermectine B1a

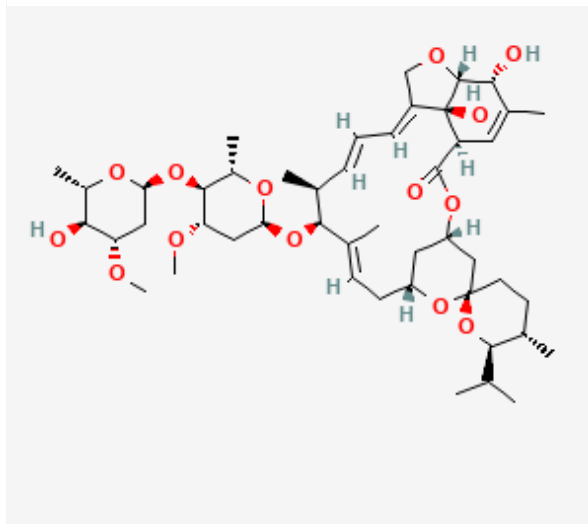


Figure 8 : Structure chimique de l'Ivermectine B1b

C'est actuellement le dérivé hémisynthétique le plus efficace et le plus sûr connu de la classe des « Avermectines ». Les « Avermectines » sont une famille de molécules dont la première fût découverte en 1975, c'est un produit de fermentation des bactéries *Streptomyces avermitilis*. L'IVM se lie à certaines protéines du canal chlore glutamate dépendant présent chez certains invertébrés en créant une augmentation du passage du chlore par ces canaux liés à celle-ci provoquant une hyperpolarisation membranaire, bloquant la neurotransmission inhibitrice au niveau des systèmes nerveux et musculaires entraînant la paralysie puis la mort de ces invertébrés. Commercialisée dans le début des années 1980, ayant un coût de production assez faible, ayant une efficacité importante contre les helminthes en ayant que très peu de retentissement sur la biologie humaine, elle fait partie de la liste des molécules essentielles de l'OMS 2019.

En plus de son efficacité antihelminthique, certains lui vouent des propriétés antivirales, antibactériennes, etc.

Ce qui va nous intéresser ici va être son potentiel antiviral. Il semblerait que le mécanisme le mieux connu et le plus simple à expliquer pour mettre en avant ce potentiel serait celui qui voit l'IVM comme un inhibiteur de transport nucléaire médié par l'hétérodimère importine alpha/bêta1 responsable de la translocation de diverses protéines d'espèces virales indispensables pour leur réplication. (95)

Des études *in vitro* trouvent un large éventail de mécanismes antiviraux, mais ceux-ci doivent être testés et démontrés *in vivo*. (96)

## **B. Utilisation en France**

« Indications thérapeutiques :

- Traitement de la strongyloïdose (anguillulose) gastro-intestinale.
- Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti*.
- Traitement de la gale sarcoptique humaine. Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du traitement dit « d'épreuve » devant un prurit n'est pas justifiée. » (97)

## **C. Effets indésirables connus et prévisibles**

« Hyperéosinophilie transitoire, anomalies de la fonction hépatique, hématurie, ont été rapportées.

Très rarement, ont également été rapportés : nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.

Les effets secondaires sont liés à la densité parasitaire et sont dans la plupart des cas légers et transitoires, mais leur gravité peut être majorée chez les sujets polyparasités, en particulier, en cas d'infestation à *Loa*.

Rarement, des cas d'encéphalite grave ayant pu entraîner la mort ont été décrits après administration d'ivermectine, en particulier chez les sujets également fortement infestés par *Loa*. Chez ces patients, les effets indésirables suivants ont également été rapportés : douleurs dorsales, hémorragie sous conjonctivale, dyspnée, incontinence urinaire et/ou anale, difficultés à se tenir debout/à marcher, modifications de l'état mental, confusion, léthargie, stupeur ou coma (voir rubrique 4.4).

Chez les sujets recevant de l'IVM en traitement d'une strongyloïdose, les effets indésirables suivants ont été rapportés : asthénie, douleur abdominale, anorexie, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, étourdissements, somnolence, vertiges, tremblements, hyperéosinophilie transitoire, leucopénie/anémie et augmentation des ALAT/phosphatases alcalines (Alamine Aminotransférase faisant partie des Transaminases).

Lors des traitements de la filariose à *Wuchereria bancrofti*, l'intensité des effets indésirables ne semble pas dépendre de la dose d'IVM administrée, mais est corrélée à la charge en microfilaires sanguine. Ont été décrits : fièvre, céphalées, asthénie, sensation de faiblesse, myalgies, arthralgies, douleurs diffuses, troubles digestifs tels qu'anorexie, nausées, douleurs abdominales et épigastriques, toux, sensation de gêne respiratoire, maux de gorge, hypotension orthostatique, frissons, vertiges, sueurs diffuses, douleur ou sensation de gêne au niveau des testicules.

À la suite de l'administration d'IVM chez des sujets infestés par *Onchocerca volvulus*, les réactions d'hypersensibilité observées résultant de la mort des microfilaires font partie des réactions de type Mazzotti : prurit, éruption urticarienne, conjonctivite, arthralgies, myalgies (y compris myalgies abdominales), fièvre, œdème, lymphadénite, adénopathies, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension orthostatique, vertige, tachycardie, asthénie, céphalées. Ces symptômes ont rarement été sévères. Quelques cas d'exacerbation d'asthme ont été décrits. Chez ces sujets, il a également été décrit une sensation anormale dans les yeux, un œdème de la paupière, une uvéite antérieure, une conjonctivite, une limbite, une kératite et une chorioretinite ou une choroïdite. Ces manifestations qui peuvent être dues à l'affection elle-

même ont également été décrites occasionnellement après traitement. Elles ont rarement été sévères et ont généralement disparu sans traitement corticoïde.

La survenue d'hémorragie conjonctivale a été rapportée chez des sujets atteints d'onchocercose.

Des observations d'expulsion d'ascaris adultes ont été décrites à la suite de la prise d'IVM.

Chez les sujets atteints de gale, une exacerbation transitoire du prurit peut être observée en début de traitement. » (97)

#### Effets indésirables d'après les RCP :

#### **EI les plus fréquents (97)**

Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées, vomissements. Ces symptômes sont les premiers signes d'un surdosage. Disparition des effets avec réduction ou arrêt du traitement
--------------------------------	---

**Les autres EI sont classés en annexe**

#### **D. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante (91)**

L'IVM a suscité et suscite encore un espoir de traitement contre la COVID-19 aussi bien en traitement curatif que préventif. De nombreuses études ont été réalisées et leurs résultats sont contrastés, les unes ne démontrant aucun bénéfice voire pire une aggravation de l'état du patient alors que d'autres font état d'une amélioration d'une clairance virale accélérée et d'un taux de mortalité plus faible entre le groupe IVM et le groupe Placebo.

L'analyse de dix-neuf de ces études montre les limites de ces dernières et leur manque de fiabilité. En effet, les échantillons sont de petites tailles, la présence ou non de médicaments concomitants, les différences des schémas thérapeutiques appliqués et des doses prescrites, des critères d'évaluation mal positionnés en autres ne permettent pas de valider les hypothèses recherchées avec certitude. (98–116)

## **E. Balance bénéfice-risque**

Si la sécurité de l'IVM ne fait plus de doute dans les maladies de types parasitaires, aucune preuve n'est apportée en ce qui concerne les maladies virales et le risque d'interactions médicamenteuses doit être surveillé, tout particulièrement si les doses d'IVM devaient être conséquentes. En effet, l'IVM pourrait avoir des propriétés antivirales, mais à des doses environ 100 fois supérieures aux doses nécessaires pour les maladies parasitaires.

## **F. Conclusion et recommandations nationales et internationales**

Les études et essais randomisés ou non démontrent un trop faible niveau de preuve sur et efficacité de l'IVM dans le traitement de la COVID-19. De nombreux essais en cours doivent encore être contrôlés, car il semble que de nombreux biais viennent tronquer les résultats. Les essais randomisés et contrôlés ne démontrent pas de différence significative sur d'éventuels résultats cliniques favorables. De plus, l'IVM a rarement été étudiée seule (5 essais avec un effectif faible ont été réalisés avec comparaison d'un groupe témoin), mais souvent en concomitance avec d'autres traitements, difficile ainsi d'en apprécier l'efficacité. Les études et preuves cliniques restent à ce jour très insuffisantes ;

L'IVM n'est actuellement préconisée dans aucune infection virale de surcroît dans la COVID-19. Le dosage est au cœur de nombreuses études qui sont en cours. Dans l'attente, la prescription d'IVM n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques.

Le 11 février 2021, le groupe d'experts du NIH en charge des recommandations contre la COVID-19 informe que les résultats des études actuelles ne permettent pas de recommander ou non l'IVM contre la COVID-19. Il souhaite des études et essais cliniques de plus grande ampleur, bien conçus et argumentés afin de pouvoir fournir des conseils plus spécifiques basés sur des preuves de l'efficacité de l'IVM contre la COVID-19. (117)

Le 17 février 2021, le PAHO (le Pan American Health Organization) indique qu'il semblerait que l'IVERMECTINE présente des bénéfices cliniques dans le traitement de la COVID-19, les limites méthodologiques des études ne permettraient pas d'apporter de certitude et qu'il était nécessaire de procéder à des recherches complémentaires.(91)

La Task Force australienne ne recommande pas l'utilisation de l'Ivermectine en dehors des essais cliniques. En plus de l'incertitude sur l'efficacité, elle met en garde contre les effets secondaires associés, notamment les diarrhées, nausées et vertiges. De plus, il n'y a pas d'étude réalisée sur les enfants et adolescents et les femmes enceintes ou allaitantes. (118)

L'ASH (Alberta Health Services) système de santé du Canada recommande de ne pas utiliser l'IVM dans le traitement ou la prévention de la COVID-19 en dehors des essais cliniques. (119)

L'INSERM dans un communiqué du 26 janvier 2021 soulignait que l'efficacité de l'IVM n'était pas prouvée. En outre, même si l'efficacité de l'IVM est testée par de nombreux essais, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) n'a pas retenu l'IVM pour son essai SOLIDARITY. (120)

Un groupement d'experts relevant du laboratoire commercialisant le Mectizan « *mectizan est un médicament antiparasitaire oral. Il est utilisé pour lutter contre les microfilaires responsables de l'onchocercose et de la filariose lymphatique* » rappelle que l'efficacité relevée par des tests *in vitro* de l'IVM est soumise à des dosages bien supérieurs à ceux validés par la FDA dans le traitement des maladies parasitaires pour l'humain. Ces résultats ne prouvent pas que l'IVM aurait un bénéfice clinique de réduction de la charge virale. La FDA a publié un avertissement dans ce sens après avoir été informée que des patients avaient eu besoin d'assistance médicale et hospitalisés après s'être automédiqués de l'IVM à destination des chevaux. (121)

La FDA

L'IVM injectable à usage vétérinaire a été détournée à tort dans le traitement de la COVID-19 selon la FDA. (121)

#### **4. Clarithromycine**

La Clarithromycine dont la structure est ci-dessous, (122) est un antibiotique de la famille des macrolides, tout comme l'azithromycine.

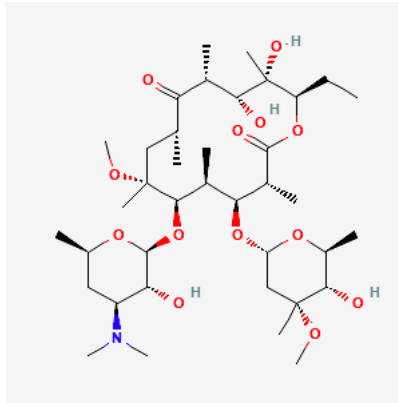


Figure 10 : Structure chimique de la Clarithromycine

### A. Mécanisme antiviral supposé

Dans l'infection au SARS-CoV-2, l'une des explications menant à des cas graves peut se trouver dans un excès inflammatoire. En effet, en réponse à l'infection, les cellules touchées peuvent sécréter des cytokines pro-inflammatoires sans que le corps n'arrive à les réguler convenablement, c'est ce qui peut être appelé dans certains articles un « choc cytokinique », une « tempête cytokinique » ou encore un « orage cytokinique ». Ce degré d'inflammation est suspecté d'être responsable, au moins en partie, de certaines « formes sévères essentiellement chez l'adulte dans la force de l'âge ». (123,124) Il est d'ailleurs constaté que plus ces biomarqueurs pro-inflammatoires sont importants et plus la maladie avance, moins les chances de survie sont élevées. Il paraît dès lors, intéressant cliniquement, de chercher des traitements « immunomodulateurs » ou en tout cas, des traitements qui permettent de retrouver une certaine homéostasie inflammatoire, évitant l'évolution de l'infection en cas grave, voire sévère avec augmentation des interleukine 1, 2, 6 et 7 (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7) du TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor Alpha), du GM-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), CRP (Protéine C Réactive), ferritine et D-dimères. Cela correspondrait au stade 4 de la maladie à COVID-19.

Stade 1 : infection précoce avec ou sans symptômes non spécifiques

Stade 2 : Hyperactivité du système immunitaire associé à une pneumonie virale.

Stade 3 : Stade 2 avec hypoxie

Stade 4 : c.f. ci-dessus. Stade le plus avancé et le plus grave menant à une défaillance multiviscérale. La clarithromycine jouerait globalement le même rôle que l'azithromycine, c'est-à-dire un rôle évitant d'arriver à cet orage cytokinique. En effet, la clarithromycine comme l'azithromycine sont des antibiotiques de la famille des macrolides avec des effets



immunomodulateurs et anti-inflammatoires bien que le mécanisme expliquant ces deux points positifs ne soit pas encore bien connu.

Cependant, la clarithromycine inhibe le cytochrome P450-3A4 et la P-GP (Glycoprotéine-P) ainsi, elle ne doit pas être associée à la colchicine sous peine d'en augmenter les effets et notamment ceux amenant à des insuffisances rénales ou hépatiques. (125) La clarithromycine aurait par contre l'avantage de ne pas allonger l'intervalle QT contrairement à l'azithromycine mais sans avoir d'activité intracellulaire...

## **B. Utilisation en France**

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées chez l'adulte aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêtalactamine est impossible.
- Exacerbations des bronchites chroniques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ». (126)

## **C. Effets indésirables connus et prévisibles**

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de

cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.

**Associations contre-indiquées :**

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide) :

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

+ Bépridil : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Colchicine : Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

+ Cisapride : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Dronédarone : Augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.

+ Ivabradine : Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur).

+ Mizolastine : Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Pimozide : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Sertindole : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Simvastatine : Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

+ Ticagrelor : Augmentation importante des concentrations de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique, avec baisse des concentrations de son métabolite actif.

### **Effets indésirables :**

- Manifestations digestives : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée.
- Candidose buccale, glossite, stomatite.
- Manifestations cutanées allergiques. Des réactions cutanées bulleuses, dont d'exceptionnels érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell, ont été rapportés.
- Augmentation transitoire des transaminases ASAT-ALAT, pouvant aboutir exceptionnellement à une hépatite cholestatique.
- Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie, en règle générale réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés à une posologie supérieure ou égale à 1 g/jour sur des périodes de traitement prolongées.
- De rares cas de dysgueusies ont été rapportés.
- Bien qu'aucun lien n'ait pu être formellement établi, des cas de colorations dentaires, habituellement réversibles avec des soins dentaires ont été rapportés.
- Des cas de néphrites interstitielles ont été rapportés coïncidant avec l'usage de la clarithromycine. » (126)

### **D. Essais cliniques Publiés**

Une publication fait état d'une étude clarithromycine versus azithromycine sans résultats probants. (127). La publication suivante fait état d'une étude grecque non randomisée et en pré-print au moment de la publication donnant des résultats positifs au niveau de la charge virale et sur l'évolution clinique de la maladie. (128). L'étude citée est effectivement maintenant publiée dans « Infectious diseases and therapy » (129).

En conclusion, 86,7% des 90 patients traités, par de la clarithromycine ont répondu favorablement au traitement sans que le moindre problème de sécurité de ce traitement ne soit signalé. Globalement, il y a une diminution de la Protéine C Réactive circulante, du TNF alpha (Tumor Necrosis Factor alpha) et de l'InterLeukine-6 (IL-6) ainsi qu'une augmentation des interférons gamma et une disparition de la charge virale.

### **E. Balance bénéfice-risque**

Constatant un manque de données, et malgré des risques relativement faibles de par le profil de sécurité de ce traitement connu dans d'autres circonstances, il est compliqué d'y trouver une balance-bénéfice/risque positive. Ainsi il serait plus aisé de statuer sur cette balance qu'en présence d'études randomisées (si possible d'essais cliniques en double aveugle) à de plus grande échelle et avec une répétabilité dans les résultats.

### **F. Conclusion**

Malgré les effets indésirables connus et relativement peu graves, le manque de données ne peut que nous inciter à la plus grande prudence quant à cette seule étude de disponible et ainsi ne pas recommander son utilisation en dehors d'essais cliniques.

## **5. Doxycycline**

La doxycycline est un antibiotique de la classe des cyclines, sa formule chimique est présente ci-dessous. (130)

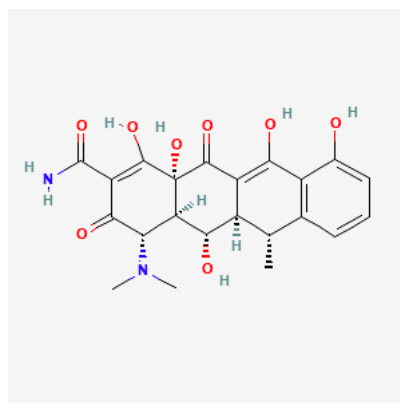


Figure 11 : Structure chimique de la Doxycycline

### **A. Mécanisme antiviral supposé**

La doxycycline est un antibiotique semi-synthétique de la famille des tétracyclines, en effet, il s'agit d'une cycline dite de seconde génération. La chlorotétracycline, chef de file de cette famille de molécules est découverte en 1948, la mise au point de molécules de seconde génération permet d'en améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques. Malheureusement, l'émergence de plus en plus de résistance chez les bactéries, restreint de plus en plus l'indication des cyclines.(131)

D'après un article, (132) l'effet antiviral viendrait de deux mécanismes, de l'inhibition des protéases à sérine, limitant l'entrée du virus dans les cellules, mais également par la régulation positive de la transcription des « Zinc-finger antiviral protein » (ZAP) intracellulaires.

### **B. Utilisation en France**

D'après le RCP de la doxycycline, ses indications sont :

« Indications tenant compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes.» (133)

Elles sont limitées à certaines infections bactériennes, telles que décrites dans le RCP.

### **C. Effets indésirables connus et prévisibles**

Certaines affections de la peau et du tissu sous-cutané, du rein et des voies urinaires, du système immunitaire, du système nerveux, gastro-intestinales ou encore hématologiques et du système lymphatique(133)

#### **D. Essais cliniques et *in vitro* publiés**

Une étude *in-vitro* sur des cellules Vero E6 infectées par une souche isolée du SARS-CoV-2 (IhUMI-3) met en avant des activités à la fois antipaludiques, anti-inflammatoires et antivirales en plus de celle de base, antibactérienne qui auraient, pour effet, d'éviter les co-infections, ou surinfections bactériennes à des concentrations atteignables en traitement per-os ou IV. En effet, il semble que la doxycycline joue un rôle lors de l'entrée sur SARS-CoV-2 dans les cellules ainsi que lors de la réplication de ce dernier, ce qui en fait une molécule antivirale particulièrement intéressante, au moins *in-vitro*. Couplée à l'activité anti-inflammatoire expliquée par une diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, l'étude conclut qu'il est intéressant de tester cette molécule *in vivo*. (134)

Deux études ont été menées sur de petits échantillons en associant l'IVM à la doxycycline, (108,135) :

Dans ces études, les bénéfices semblent au rendez-vous, mais les auteurs tempèrent leurs résultats en expliquant les limites et indiquant qu'une étude à plus grande échelle est nécessaire afin d'obtenir des résultats plus consolidés. Comme vu précédemment avec l'IVM, il semble déjà que la moitié du traitement envisagé dans ces deux études ne soit pas recommandé à l'issue de tests à plus grande échelle.

Une méta-analyse de grande ampleur a testé différentes molécules dans le cas d'infections à la COVID-19 (136) :

Il est montré que la doxycycline ne fait pas mieux que les soins standards sur les critères de mortalité ou de ventilation mécanique. Associé à l'IVM par contre, et sur le critère de négativité de test à 7 jours, il semblerait que cette association puisse avoir un intérêt.

#### **E. Balance bénéfice-risque**

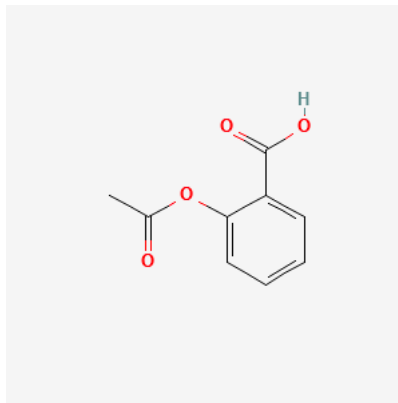
Compte tenu du faible niveau de preuve d'efficacité trouvé, du risque d'émergence d'encore plus de résistances bactériennes, des effets indésirables connus, tel que la photosensibilisation et des contre-indications chez les enfants, la femme enceinte, etc. il ne semble pas intéressant d'utiliser la doxycycline dans le traitement d'infection à SARS-CoV-2, ne montrant pas d'avantage versus les soins standards.

## **F. Conclusion**

Aucune recommandation n'existe faisant la promotion de l'utilisation de la doxycycline pour les patients atteints par la COVID-19 compte tenu des études menées et des résultats disponibles.

## **6. Aspirine**

Ci-dessous, la structure chimique de l'acide acétylsalicylique – aspirine. (137)



## **G. COVID-19 et AINS (Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien) : La controverse**

Malgré l'apparition de symptômes semblables à ceux d'une grippe ou d'infection virale hivernale classique, il a vite été déconseillé, voir contre-indiqué d'utiliser des médicaments de la classe des AINS. Ceux-ci ayant comme particularité de potentiellement aggraver la maladie, la rendant encore moins prévisible.

Les centres de pharmacovigilance de Tours et Marseille y ont consacré une étude complète : « Anti-inflammatoires non stéroïdiens et COVID-19 » publié le 29 mai 2020. D'après ces travaux, il est indiqué que dès le 14 mars 2020 via un message de la DGS (Direction Générale de la Santé), l'utilisation d'AINS chez un patient atteint de COVID-19 était à « proscrire ». (138)

Leur conclusion, suite à l'étude des différentes données en leur possession, leur permet de conclure qu'à date de publication (29 mai 2020), cette recommandation semble toujours justifiée. (138)

En avril 2019, l'ANSM avait noté la possible aggravation de certaines affections bactériennes liées à la prise de certains AINS. (139)

Une méta-analyse de grande ampleur regroupant pas moins de 19 publications majoritairement des études rétrospectives, mais également une importante étude prospective n'a pas relevé d'augmentation de facteurs de risques (morbi-mortalité) chez les patients atteints par le COVID-19. Les recommandations nationales et internationales sont restées figées avec ces conclusions par principe de précaution, mais surtout par manque de données fiables sur le sujet. Pour conclure, il n'existe pas de données scientifiques capables d'établir un lien entre la prise d'AINS et des symptômes aggravants à l'infection SARS-CoV-2. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, la prescription d'AINS n'est donc plus à proscrire dans le contrôle des symptômes de la COVID-19. (140)

### H. Mécanisme antiviral supposé

D'après une étude (141) l'aspirine a une activité antivirale plutôt spécifique aux virus de la grippe A sans en expliquer le mode d'action.

D'autres études (19,142,143) parlent d'une activité antivirale sur les virus de la grippe potentiellement transposable chez d'autres familles de virus, en inhibant l'activation de NF-kappa B (facteur nucléaire kappa B) bloquant ainsi en partie la réplication virale, voir schéma ci-dessous. (19)

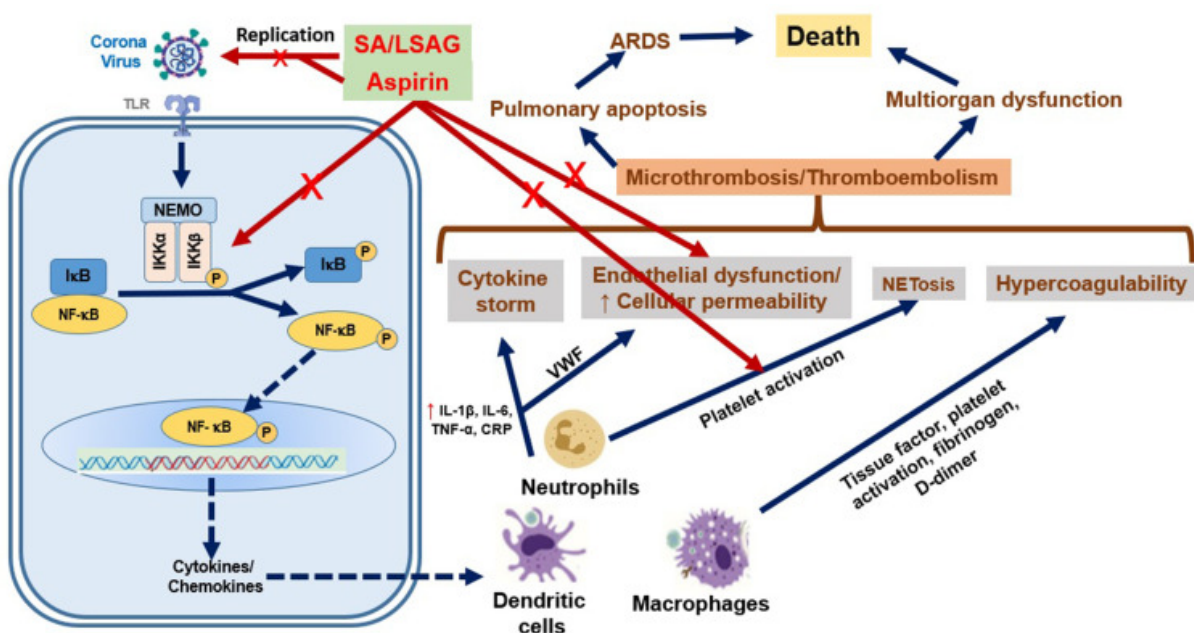


Figure 12 : Effets présumés de l'aspirine au niveau cellulaire (16)



Enfin l'article (144) parle d'un effet antiviral démontré : l'acétylsalicylate de d, l -lysine (c'est-à-dire une formulation de sel de lysine d'acide acétylsalicylique) a réduit la synthèse d'ARN et la réplication chez l'humain du CoV-229E et du (MERS)-CoV dans des cellules infectées en culture d'après une étude de « Muller » en 2016 (article indisponible à la lecture)

Mais seule une poignée d'étude montre un effet antiviral sans trop expliciter celui-ci pour une molécule connue depuis près de 120 ans. Cette activité antivirale reste donc discutable.

### **A. Utilisation en France**

En France, de nos jours il existe des spécialités pharmaceutiques à visée anti-agrégante, à des doses allant de 75mg par jour jusqu'à 300mg par jour chez l'adulte, loin des 500 à 1000mg par prise jusqu'à trois fois par jour en tant qu'AINS. (145)

D'après les RCP du Kardégic (75mg / 160mg / 300mg) et de l'Aspirine (500mg / 1000mg) :

- « Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée.
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.
- Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du bénéfice et du risque. » (146)

### **B. Effets indésirables connus et prévisibles**

« Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,

- Grossesse, à partir du début du 6e mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée),
- Ulcère gastroduodéal en évolution,
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- Risque hémorragique,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5) et pour des doses anti-inflammatoires ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour) d'acide acétylsalicylique,
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal » (146,147)

#### « **Effets indésirables :**

##### **Effets gastro-intestinaux**

- Douleurs abdominales ;
- Hémorragies digestives patentes (hématémèse, melæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée. Ulcères gastriques et perforations ;
- Sténose intestinale en diaphragme (fréquence inconnue) surtout en cas de traitement au long cours

##### **Effets sur le système nerveux central**

- Céphalées, vertiges ;
- Sensation de baisse de l'acuité auditive ;
- Bourdonnements d'oreilles, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

## **Effets hématologiques**

- Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura ...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

## **Réaction d'hypersensibilité**

- Urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.

**Syndrome de Reye chez l'enfant.** » (146,147)

### **C. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante**

Étude randomisée, en double aveugle :

RECOVERY : L'essai clinique « RECOVERY » cité précédemment s'est également penché sur l'aspirine, c'est une étude randomisée en double aveugle comprenant environ 14 000 patients hospitalisés répartis en deux groupes entre le 1<sup>er</sup> novembre 2020 et le 21 mars 2021. Un groupe de 7 351 patients qui étaient traités avec de l'aspirine et un groupe de 7 541 patients recevant des soins classiques. Après analyse des données, il en a été conclu que chez les patients hospitalisés pour la COVID-19, l'aspirine n'a pas été associée à une réduction de la mortalité à 28 jours ou à un risque d'évolution vers une ventilation mécanique invasive ou au décès, mais a été associée à une légère augmentation du taux de sortie en vie dans les 28 jours. Il est également à noter qu'elle réduit de 0,6% les risques de complication thromboembolique tout en augmentant de 0,6% les risques hémorragiques. (148)

Une autre étude randomisée en double aveugle a été menée, celle-ci a eu lieu entre le 30 octobre 2020 et le 23 juin 2021 sur 105 sites présents dans 8 pays différents, elle regroupait 1 549 patients atteints par une forme grave de COVID-19. 565 patients étaient traités par de l'aspirine, 455 par inhibiteurs de P2Y12 (récepteur plaquettaire à l'ADP) et 529 patients étaient dans le groupe contrôle. Il a été montré qu'il y avait une légère diminution du nombre de patients ayant une défaillance multiviscérale chez les patients traités par antiagrégant plaquettaire versus

groupe contrôle. Cet essai est intéressant même si le nombre de patients recrutés n'est pas du même ordre que celui de l'essai RECOVERY. (149)

#### **D. Balance bénéfice-risque**

L'aspirine possède un profil thérapeutique dont la sécurité et les effets sont bien connus, de plus elle semble pouvoir contrer quelques symptômes liés à la COVID-19 en limitant les risques de survenue d'accidents thromboemboliques. Ce qui lui confère une balance-bénéfice /risque légèrement positive dans le cas d'une utilisation raisonnée chez les patients présentant des signes ou des risques thromboemboliques ou en prévention d'une défaillance multiviscérale si aucune alternative n'est possible. Elle semble par contre négative pour les patients chez qui un risque hémorragique est connu ou soupçonné.

#### **E. Conclusion**

Comme beaucoup des molécules étudiées, il semble ne pas y avoir de bénéfice important à prendre de l'aspirine en étant infecté par le SARS-CoV-2, sauf peut-être pour les personnes présentant un cas grave avec un sur risque thromboembolique ou de défaillance multiviscérale. Il s'agit finalement, simplement, de considérer l'aspirine comme un traitement symptomatique pour une certaine tranche (non majoritaire) de la population.

### **7. Corticoïdes *per os* et inhalés (150)**

#### **A. Mécanisme antiviral supposé**

Aucun mécanisme antiviral connu

#### **B. Utilisation en France**

Les corticoïdes sont utilisés en France, globalement, pour leur fort pouvoir anti-inflammatoire

### C. Effets indésirables connus et prévisibles

Échantillon de 1000 patients

Effets indésirables	Soins standards	Corticothérapie	Différences et niveau de preuve
Hyperglycémie	286	332	+ 46 significatifs
Hypernatrémie	40	66	+ 26 significatifs
Saignements gastro-intestinaux	48	51	+ 3 non significatifs
Infections	186	188	+ 2 non significatifs
Faiblesse neuromusculaire	69	75	+ 6 non significatifs
Effets neuropsychiatrique	35	28	+ 6 non significatifs
AVC	4	8	+ 4 non significatifs
IDM	30	27	-3 non significatifs

Dans le cas de patients âgés, les effets indésirables sont surtout métaboliques (prise de poids, augmentation du taux de glycémie) et cardiovasculaires (hypertension, arythmie, rétention d'eau). Sur cette population, il convient d'être prudent tout particulièrement chez des patients ayant des antécédents cardiovasculaires, diabète, troubles cognitifs et hémorragie digestive. Le bénéfice d'une prise en charge par corticostéroïdes n'est pas prouvé chez les patients de plus de 70 ans.

### D. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante

#### a. **Données cliniques :**

Les premières études observationnelles menées, ainsi que les essais cliniques, souvent pour faire face à l'urgence, ont souffert d'un manque de rigueur et se sont souvent basées sur des extrapolations de situations connues portant sur des infections virales proches (SRAS-CoV, MERS-CoV). Le niveau de preuve dans ce contexte ne peut être considéré comme satisfaisant et représentatif.

Ainsi les premières conclusions ne relevaient aucun bénéfice significatif sur le risque de décès, la durée de séjour hospitalier, le taux de transfert en unité de soins intensifs et/ou sur la nécessité d'un placement sous ventilation invasive.

Début septembre 2020, l'OMS a publié des préconisations sur l'utilisation des corticostéroïdes chez les patients atteints de COVID-19.

L'OMS suggère de ne pas utiliser de corticostéroïdes pour traiter les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie car, dans cette situation, le traitement ne présente aucun avantage et pourrait même s'avérer nocif. Le traitement doit être pris sous surveillance médicale. Cette orientation se base sur les résultats du rapport préliminaire de l'essai RECOVERY sur l'effet des corticostéroïdes. Pour compléter ces résultats, l'OMS s'est associée et a participé à sept essais sur les corticostéroïdes pour effectuer une méta-analyse, afin de fournir rapidement des éléments factuels s'ajoutant aux données de l'essai RECOVERY et d'éclairer le développement des orientations. Les orientations ont donc été élaborées en associant les données de huit essais randomisés de corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la COVID-19.(151)

Deux études ont conduit les scientifiques à revoir leur position à l'utilisation des corticoïdes en thérapie de la COVID-19.

L'essai « Villar et al 2020 » (152) randomisé, contrôle multicentrique, mené en Espagne dans les hôpitaux universitaires à travers 17 unités de soins intensifs chez des patients souffrants d'une COVID-19 sévère à modéré.

- Groupe 1 : 139 patients placés sous prescription de dexaméthasone (une dose intraveineuse de 20 mg/jour du 1 au 5<sup>e</sup> jour puis 10mg/jour du 6 au 10<sup>e</sup> jour)
- Groupe 2 : 138 patients ont bénéficié d'une suite de soins intensifs classiques

Les deux groupes ont bénéficié d'une ventilation mécanique. Le principal critère d'évaluation était le nombre de jours de vie de la mise en place de l'étude jusqu'au 20<sup>e</sup> jour, sans nécessité d'une mise en place de ventilation mécanique. La mortalité toutes causes confondues a été le critère de jugement secondaire avec observation jusqu'au 60<sup>e</sup> jour après la randomisation de l'essai.

L'essai a été interrompu en raison d'un faible taux d'inscription par le conseil de surveillance. Cependant, les données recueillies mettent en lumière un nombre de jours de vie sans nécessiter

de la mise en place d'une ventilation mécanique plus favorable dans le groupe dexaméthasone (4 jours contre 8 dans le « groupe contrôle »).

L'essai « Recovery » (153) randomisé visant à évaluer l'efficacité des traitements potentiels contre la COVID-19 ; ainsi la dexaméthasone a été étudiée sur 6425 patients hospitalisés en Angleterre

- Groupe 1 : 2104 patients placés sous 6mg/J de dexaméthasone
- Groupe 2 : 4321 patients placés sous soins habituels.

Les premières conclusions suggéraient que la prise de dexaméthasone réduisait la mortalité à 28 j (22.9% contre 25.7% pour le groupe témoin). La dexaméthasone a diminué la mortalité de 33 % chez les patients placés sous ventilation mécanique et de 20 % chez les patients placés sous oxygène seulement.

#### **b. Données issues des méta-analyses**

À la suite de l'essai RECOVERY, l'OMS s'est associée à MAGIC (Magic Evidence Ecosystem Foundation), ainsi qu'à 8 équipes de chercheurs travaillant sur des essais cliniques sur les corticostéroïdes, afin de compléter et d'approfondir les résultats obtenus par RECOVERY. (154–157)

Les recommandations ont été établies par un groupe d'experts à partir de 8 RCT ayant réuni 7184 patients en comparant la prescription de corticostéroïdes systémiques et des soins classiques face à la COVID-19.

En plus de l'essai RECOVERY développé précédemment, 7 autres essais plus modestes portant sur 700 patients qualifiés de graves (notion de gravité non clairement définie) et 63 patients présentant une forme plus légère de la maladie. La moitié des patients a été randomisé pour recevoir une corticothérapie, l'autre moitié placée groupe contrôle

Les essais ont été menés au niveau national : Brésil, Chine, Danemark, France, Espagne. Seul REMAP-CAP a fait l'objet d'une étude internationale (Angleterre, Arabie saoudite, Nouvelle-Zélande, Australie, Canada plus 14 pays européens)

On constate la présence de mortalité à 28 jours dans tous les essais après randomisation (sauf un essai à 21 jours).

L'étude comparative, MAGIC (Magic Evidence Ecosystem Foundation) réalisée sur 16588 patients placés sous différents traitements, dont les corticostéroïdes en thérapie COVID-19. Les résultats se basent sur les CDC (centre Américains de contrôle et de prévention des maladies) regroupant 25 bases de données auxquelles MAGIC a ajouté 6 bases de données chinoises.

Résultats : Au niveau de la mortalité, on note 3.1 % de décès en moins dans le groupe placé sous corticostéroïdes. La nécessité de placement sous ventilation mécanique est diminuée de 2,8% et la durée de l'hospitalisation de 4.5 % à 0.9 %. Les conclusions de MAGIC dans le comparatif des soins standards par rapport à la mise en place d'un traitement par corticostéroïdes sont d'une évidence modérée.

Le groupe REACT a mené une méta-analyse sur 1703 patients souffrants d'une COVID-19 jugé critique. Dans les 7 essais référencés, les corticostéroïdes administrés en complément des soins dit "classiques" montrent une réduction du risque de mortalité à 28 jours (évidence modérée relevée à moins 8.7%). Pour les patients jugés graves, mais non critiques (évidence modérée là aussi de 6.7% à 2.7% de risque de mortalité en moins).

Par contre pour les patients présentant une forme jugée non grave (aucun critère d'infection sévère ou critique), la prise de corticostéroïde peut augmenter le risque de décès à 28 jours (évidence faible, 39 décès de plus pour 100, soit 3.9 % dans le groupe corticothérapie). (154–157)

### **E. Balance bénéfice-risque**

La prescription de corticostéroïdes systémique semble démontrer une baisse du taux de mortalité chez les patients souffrant de la COVID-19 ainsi que la nécessité de la mise en place d'une ventilation mécanique pour des formes aiguës de la maladie. En revanche, la prise de corticostéroïdes systémique pourrait entraîner une hausse de cette mortalité chez les patients souffrants d'une forme qualifiée de non grave (pas de désaturation en deçà de 90%, fréquence respiratoire inférieure à 30/min et ne présentant aucun signe de détresse respiratoire).

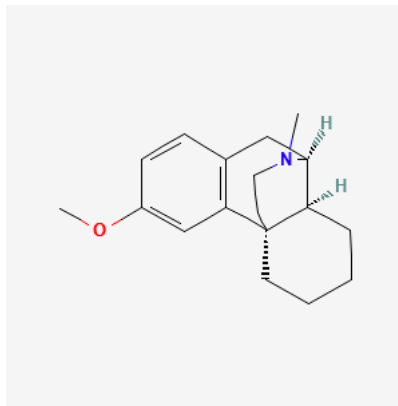
La prescription de corticostéroïde avec une posologie de 6mg/jour pour la dexaméthasone, mais aussi d'autres comme la prednisone etc. peut être donnée sur une période de 7 à 10 jours. La tolérance sur une population ciblée est jugée favorable. Attention cependant, il convient de mettre en place une surveillance glycémique pour l'ensemble des patients et pas uniquement des diabétiques, le taux de sodium dans le sang (natrémie), mais aussi les effets indésirables connus de la corticothérapie.



## F. Conclusion

Pour des patients souffrants de la COVID-19 avec une forme sévère ou critique, l'OMS recommande la prescription de corticostéroïdes par voie orale (Per Os) ou en IV (Intraveineuse). Cette recommandation ne s'applique pas aux formes légères des patients atteints par la COVID-19 ainsi qu'aux patients gériatriques pour lesquels une prudence particulière doit s'appliquer avec la prescription de corticostéroïdes comme évoqué dans le paragraphe bénéfice risque.

## 8. Dextrometorphane



Le dextrométhorphanne, dont on peut observer la structure chimique ci-dessus (158) , présente les mêmes effets physiologiques que le lécorphanol, opioïde synthétique. Ce médicament sensibilise les récepteurs opioïdes sigma pour supprimer le réflexe de la toux en traversant la barrière hémato-encéphalique.

### A. Mécanisme antiviral supposé

Une étude menée ; Enkirch et al 2019 (159) réalisée *in vivo* et *in vitro* sur le virus de l'*influenza* montre une efficacité de la dextrométhorphanne. Les résultats ont mis en lumière cette efficacité sur des cellules de reins issus d'animaux infectés par des souches H1N1 pandémiques et H3N2 saisonnières d'une dose efficace entre 5 et 50  $\mu$ M.

Une étude menée sur les souris tant à démontrer le constat d'une diminution significative de la charge virale pulmonaire en augmentant l'efficacité de l'osletamivir. Une autre étude portant sur un furet infecté par le virus H1N1 montre que la prescription de la dextrométhorphanne diminue la sévérité clinique de la maladie sans conséquence sur la charge virale.

## **B. Utilisation en France**

D'après le RCP :

« Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'adulte (à partir de 15 ans). » (160)

## **C. Effets indésirables connus et prévisibles**

« Contre-indications :

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Insuffisance respiratoire,
- Toux de l'asthmatique,
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Association avec le cinacalcet ou avec les antidépresseurs de type IMAO irréversibles,
- Allaitement,
- Association avec l'oxybate de sodium »

« Effets indésirables :

- Vertiges, somnolence.
- Nausées, vomissements, constipation.
- Réactions allergiques : à type d'éruption prurigineuse, urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement, bronchospasme.

Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives ». (160)

#### **D. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante**

Les conclusions de l'étude « Sarkar et al »(161) suggèrent que l'utilisation conjointe de dextrométhorphan, de prednisolone et de dexaméthasone serait de nature à proposer une thérapie efficace contre la COVID-19. L'étude « Gordon et al. »(25) démontre que le dextrométhorphan entraîne une augmentation de l'activité virale. Pour « Pandey et al »(162) il démontre une déstabilisation structurale ainsi qu'une conformation possible des molécules qui expliquerait le côté proviral du dextrométhorphan. (25,161,162)

#### **E. Balance bénéfice-risque**

À ce jour, il n'existe aucune preuve de l'efficacité du dextrométhorphan dans le traitement de la COVID-19. Les études contradictoires ne permettent pas de se positionner clairement et d'établir un lien efficace entre dextrométhorphan et COVID-19

#### **F. Conclusion**

Toutes les études réalisées sont des études *in vitro* et *in silico*. Il est indispensable de mener une étude sur les humains afin de donner un éclairage efficace sur un bénéfice potentiel de l'utilisation du dextrométhorphan en thérapie de la COVID-19.

### **9. Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)**

#### **A. Mécanisme antiviral supposé**

Les héparines de bas poids moléculaire n'ont apparemment pas d'activité antivirale. Les HBPM sont plutôt un traitement symptomatique et/ou préventif de la symptomatologie qu'un traitement curatif de l'infection virale, il peut toutefois devenir « curatif » lors d'un événement thrombo-embolique lié à une infection par le SARS-CoV-2 (sauf chez les insuffisants rénaux sévères).

## **B. Utilisation en France**

En France, les HBPM sont utilisées dans le cas de :

« Leurs indications variables selon les spécialités sont : prévention de la TVP (thrombose veineuse profonde) en chirurgie et chez les patients alités pour une affection médicale aiguë ; traitement de la TVP constituée, de l'embolie pulmonaire sans signes de gravité de SVA (Syndromes Coronariens Aigus) avec ou sans sus-décalage du segment ST (Portion brève et isoélectrique d'une trace électrographique normale); seulement pour les HBPM, prévention de la coagulation du CEC (circuit de circulation extracorporelle) lors de l'hémodialyse. » (163)

## **C. Effets indésirables connus et prévisibles**

### **« Contre-indications :**

Leurs contre-indications sont : l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $\leq 15$  ml/min pour l'énoxaparine,  $\leq 30$  ml/min pour les autres HBPM et  $< 20$  ou  $30$  ml/min pour le fondaparinux), les troubles de l'hémostase ou la présence d'une lésion susceptible de saigner. Les HBPM sont, de plus, contre-indiquées en cas d'antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

### **Effets indésirables :**

Le risque hémorragique (incidence 3 %) est majoré en cas de non-respect des modalités thérapeutiques recommandées. La thrombopénie TIH associée aux HBPM est rare, mais doit être évoquée devant une thrombopénie ou une aggravation de la thrombose sous HBPM. Des hyperkaliémies ont été décrites. » (164)

## **D. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante**

D'après le HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique), au 28 janvier 2021, il n'était recommandé d'avoir recours aux HBPM qu'en cas de risque de MTEV (Maladie ThromboEmbolique Veineuse) associé au SARS-CoV-2. (163)

Le risque de développer une maladie thromboembolique veineuse est important en cas de COVID-19, lié au manque de mobilité, au surpoids pour les formes graves avec une potentielle

réaction inflammatoire entraînant des anomalies de l'hémostase (arrêt des saignements) entraînant une coagulation anormale du sang (hypercoagulabilité).

Ce risque réel et non négligeable de développer une thrombose plaide en faveur d'une mise en place d'une thromboprophylaxie pharmacologique. Dans ce cadre, la prescription des Héparines de Bas Poids Moléculaire et du fondaparinux est de nature à réduire efficacement le risque de maladie thromboembolique veineuse et ainsi réduire la mortalité dans le cas d'une infection COVID-19.

La thromboprophylaxie est recommandée sur une période de 7 à 10 jours avec la posologie suivante : (1 fois par jour)

- Exoxaparine 4000 UI
- Daltéparine 5000 UI
- Nadroparine 2800 U
- Tinzaparine 4500 U
- Fondaparinux 2,5 mg

Une méta-analyse rétrospective de 11 cohortes portant sur 1981 malades montre que les posologies habituelles se montreraient parfois insuffisantes face aux formes sévères de la maladie. Présence de 24 % de maladie thromboembolique veineuse malgré la prescription d'une thromboprophylaxie, plus importante en soins critiques de 30 %.

Devant ce constat, de nombreuses voies internationales se prononcent afin d'augmenter la posologie du traitement prophylactique pour les malades hospitalisés, sans pour autant pouvoir apporter la preuve scientifique du bénéfice apporté aux patients.

Devant ce constat, une vingtaine d'essais cliniques randomisés sont menés, regroupés sur la plateforme d'enregistrement de l'OMS. Leurs buts, comparer l'administration de doses accrues et des effets anticoagulants face à un dosage classique sur des malades souffrants d'une COVID-19.

Le nombre de participants est de 12568 personnes avec des échantillons allant de 30 à 3000 participants. Deux essais se concentrent sur des personnes présentes en unité de soins intensifs, 10 prennent comme critères d'éligibilité la présence d'un taux élevé de D-dimères, 14 essais évaluent l'anticoagulation d'intensité thérapeutique et enfin 14 évaluent la mortalité toutes causes confondues.

Un traitement curatif d'HBPM peut être proposé dans le cas de formes graves, particulièrement dans le cas d'une élévation significative du taux de D-dimères. Dans les formes sévères de la maladie, certains experts préconisent une augmentation de la durée d'hospitalisation allant de 4 à 6 semaines avec une extension de la durée de la thromboprophylaxie. (165,166)

### **E. Balance bénéfice-risque**

Il est difficile pour le moment de donner une tendance, ces nombreux essais sont en concurrence, il faudra pouvoir réaliser des analyses groupées nécessitant une mise en commun et un travail collaboratif afin de pouvoir apporter au plus vite des solutions aux patients.

Nous pouvons quand même noter que les anticoagulants oraux (betrixaban, rivaraxaban et apixaban) ont fait l'objet d'une comparaison avec HBPM, les résultats sont peu probants, en tous cas, insuffisants, pour obtenir une autorisation AMM en France.(164)

### **F. Conclusion**

Compte tenu de la balance-bénéfice/risque et de la difficulté d'instaurer et de suivre ce traitement en ambulatoire, il semblerait que ce dernier ne soit réservé au cas nécessitant une hospitalisation afin d'avoir un suivi idéal. D'ailleurs, le HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique), dans ses recommandations, ne fait état pour les héparines que de traitements hospitaliers. (164)

D'après les préconisations du HCSP du 28 janvier 2021, la recommandation prophylactique hospitalière peut s'établir de manière suivante :

- « Estimer le risque thrombotique et hémorragique des patients en utilisant éventuellement des scores de risque ;
- Dans les formes modérées de COVID-19 chez des patients non-oxygène-dépendants hospitalisés ou non, avec une réduction de mobilité et des facteurs de risque de MTEV :
  - Prophylaxie par HBPM ou fondaparinux selon les posologies habituelles pour une durée de 7 à 10 jours ;

- Dans les formes sévères ou graves de COVID-19 (oxygène-dépendance ou ventilation mécanique) :
  - Prophylaxie par HBPM ou fondaparinux selon les posologies habituelles pour une durée minimum de 7 à 14 jours maximum en règle générale ;
  - Éventuellement, chez des patients à haut risque thrombotique et faible risque hémorragique :
    - Prophylaxie par HBPM à doses majorées en soins non critiques
      - o Enoxaparine 6000 UI x 1 / jour si poids > 100 kg ou IMC (Indice de Masse Corporelle) > 30 kg/m<sup>2</sup> ;
      - o Enoxaparine 4000 U x 2 / jour si poids supérieur à 120 kg ou IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ;
    - Prophylaxie par HBPM à doses majorées en soins critiques :
      - o Enoxaparine 4000 UI x 2 / j ;
      - o Enoxaparine 6000 U x 2 / jour si poids supérieur à 120 kg ou IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>

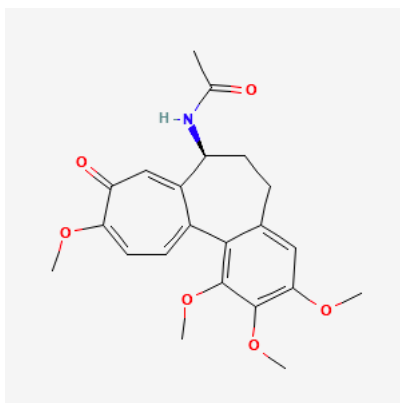
. - Si antécédent de MTEV ou obésité massive avec IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou cancer ou formes très inflammatoires et faible risque hémorragique, éventuellement prolongation de la thromboprophylaxie au-delà du 14e jour pour une durée maximale de 6 semaines.

- En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/mn) - Prophylaxie par HNF selon les posologies préconisées de 5000 UI x 2 à 3 / jour par voie sous-cutanée ou 200 UI/kg/jour par voie IV.
- En cas de thromboses itératives de cathéters ou de circuits d'épuration extrarénale associées à une augmentation significative des D-Dimères et en l'absence de risque hémorragique, envisager la prescription de doses curatives d'héparine, HBPM, ou HNF si insuffisance rénale sévère.

- Le suivi biologique des traitements hépariniques à posologie prophylactique est suggéré par certains. Cependant, il n'existe pas de validation clinique des seuils proposés.
- La surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour forme sévère de COVID-19 devrait comprendre au moins 3 fois par semaine : numération plaquettaire, temps de Quick, TCA (Temps de Céphaline Activée), dosage de fibrinogène et D-Dimères, notamment pour dépister une évolution défavorable vers une CIVD (Coagulation Intravasculaire Disséminée), fréquemment observée dans les infections à SARS-CoV-2. »

## 10. Colchicine (167)

Structure chimique de la colchicine : (168)



### A. Mécanisme antiviral supposé

La colchicine est un poison cellulaire antimitotique (s'opposant à la division et donc la multiplication de certaines cellules) présentant des propriétés anti-inflammatoires liées à un dysfonctionnement microtubulaire. C'est pour cette raison que la colchicine a été approchée dans quelques observations précliniques.

Quelques études ont montré des résultats encourageants, mais néanmoins avec un faible niveau de preuve.

### B. Utilisation en France



La colchicine est extraite d'une plante, *Colchicum autumnale*, c'est un alcaloïde tricyclique antimitotique, utilisée principalement pour son caractère anti-inflammatoire dans le traitement des crises de goutte, mais également en prophylaxie dans la fièvre méditerranéenne. Son mécanisme est encore mal connu, il reposerait sur une inhibition de la mitose et de l'assemblage des microtubes.

« Indications thérapeutiques :

- Accès aigu de goutte,
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant,
- Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite,
- Maladie périodique, Maladie de Behçet. » (169)

### C. Effets indésirables connus et prévisibles

« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec le vérapamil, la ciclosporine, le télaprévir, les inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, les antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole) (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi :

Avant l'instauration d'un traitement par colchicine :

- Il est recommandé, en particulier chez les personnes âgées, d'évaluer la clairance de la créatinine.
- D'apprécier la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/ musculaire.

En cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :

- D'effectuer une NFS (Numérotation Formule Sanguine),
- De réévaluer la clairance de la créatinine,

- **De surveiller l'apparition de diarrhées, de nausées et de vomissements, premiers signes de surdosage.**

En cas de traitement au long cours, surveiller la NFS.

**Informez systématiquement les patients lors de la prescription et de la délivrance de colchicine sur :**

- **Les premiers signes de surdosages (diarrhées, nausées, vomissements) et la nécessité de consulter en cas d'apparition de ces signes,**
- L'importance de la bonne compréhension du schéma posologique,
- La nécessité de signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament. » (169)

**Dans les associations contre-indiquées, nous retrouvons les antibiotiques de la classe des Macrolides (Azithromycine, Clarithromycine entre autres).**

#### **D. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante**

##### **c. Études observationnelles**

Les études observationnelles mettent en lumière un intérêt à la prise de colchicine dans la prise en charge de la COVID-19, notamment au niveau du taux de survie et de meilleure chance de retour à domicile. Cependant, il n'est pas possible de donner une grande valeur à ces conclusions, car les groupes étudiés ne sont composés de patients comparables. Le taux de comorbidité et la présence de traitements concomitants viennent biaiser les résultats. (170–173)

##### **d. Essais cliniques**

Plusieurs essais randomisés ont été réalisés, avec présence de traitements concomitants. Leurs effectifs sont trop petits pour en tirer des conclusions. De plus, les patients sont non complètement comparables (comorbidité, sexe). (174–176)

#### **E. Balance bénéfice-risque**

L'essai RECOVERY basé sur 11162 patients randomisés, n'a démontré aucune différence sur la mortalité chez les patients placés sous colchicine par rapport au groupe placé sous des soins classiques.

De plus, la colchicine, outre ses effets indésirables fréquents comme les diarrhées, présente un risque non négligeable de mortalité en cas de surdosage, pour lequel il n'existe pas d'antidote. Elle est de plus contre-indiquée pour les insuffisants rénaux ou patients souffrant d'hépatites sévères.(177)

## **F. Conclusion**

La colchicine n'est actuellement préconisée dans, aucune infection virale, y compris pour le traitement de la prophylaxie de la COVID-19 en dehors de potentiels essais cliniques.

(178)

## **V. Place des traitements disponibles sans prescription**

### **1. Zinc (178)**

#### **A. Mécanisme antiviral supposé**

Les données expérimentales pourraient plaider en faveur d'un effet antiviral du sulfate de zinc sur quelques virus notamment respiratoires comme la COVID-19, mais ceci à un dosage toxique par voie systémique. Bien que le mécanisme ne soit pas encore clairement caractérisé, l'action inhibitrice du sulfate de zinc sur le virus de l'herpès est connue depuis bien longtemps.

Entre autres, une étude ouverte non contrôlée sur 31 patients concernant les lésions verruqueuses induites par le papillomavirus, ayant reçus du sulfate de zinc à hauteur de 10 mg/kg (max 600 mg/j) sur une période de 2 mois a mis en lumière la disparition des verrues dans la moitié des cas, sans effets indésirables importants. Le ZnSO<sub>4</sub> semble avoir un effet positif sur le virus respiratoire syncytial (responsable de rhinites ou de syndromes pseudo-grippaux) en bloquant la pénétration, la multiplication et la sortie des virions. (170)

#### **B. Utilisation en France**

Le zinc peut être utilisé en tant que complément alimentaire, il existe néanmoins des spécialités telles que le Rubozinc® qui ont une AMM dans les indications suivantes (issues du RCP)

- « Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne.
- Acrodermatite entéropathique. » (179)

### **C. Effets indésirables connus et prévisibles**

Dans le cas d'un apport supplétif *per os* de zinc, 20mg/j de D-gluconate, des effets indésirables fréquents sont relevés, nausées, vomissements, au-delà de 50 mg/j apparition de diarrhées possible.

### **D. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante**

Une étude randomisée avec contrôle d'un groupe placebo sur l'étude d'un rhume banal composé d'un échantillon de 160 patients traités à base d'une préparation isotonique comprenant du ZnSO<sub>4</sub> (Sulfate de Zinc) en spray nasal n'a montré aucun résultat significatif. Par contre, une seconde étude contrôlée avec groupe placebo, sur 213 personnes traités avec un gel nasal au zinc, tend à démontrer la réduction significative de la durée des symptômes. Il faut relativiser ces résultats, car l'utilisation d'un spray nasal à base de zinc peut provoquer une anosmie (perte de l'odorat) qui serait la conséquence de la destruction des cellules de l'épithélium olfactif.(178)

Les données disponibles sur l'utilisation de pastilles à base de gluconate de zinc et de l'acétate de zinc commercialisées en compléments alimentaires sont contradictoires. Une étude de la littérature publiée en 2015 semble démontrer que la prise *per os* de zinc dans les 24 h suivant les premiers symptômes tendrait à réduire la durée du rhume sans avoir de bénéfice sur la sévérité de la maladie. (178)

Une expérience menée *in vitro*, tant à démontrer qu'en l'absence de limitation à la pénétration intracellulaire de zinc, ce dernier provoque une inhibition de l'activité de synthèse de l'ARN viral, permettant à certains scientifiques de voir le zinc comme une potentielle solution thérapeutique pour la COVID-19.(178)

Une étude observationnelle Américaine menée dans la région de New York, basée sur les dossiers médicaux de patients hospitalisés en mars et avril 2020, diagnostiqués et confirmés

COVID-19 par tests PCR ; pour lesquels le traitement suivant a été prescrit : hydroxychloroquine (400mg puis 20 mg 2x/j pendant 5 jours), azithromycine (500 mg/jour) et adjonction ou non, de ZnSO<sub>4</sub> (411 patients avec sulfate de zinc, capsules de 220 mg contenant 50 mg de zinc élémentaire 2x/j pendant 5 jours, et 521 patients sans sulfate de zinc)

Aucun bénéfice significatif n'a été constaté sur la durée de l'hospitalisation, la durée de la nécessité de la mise en place d'une ventilation mécanique, ou de durée de séjour en soins intensifs.(178)

### **E. Balance bénéfice-risque**

En présence d'un foyer infectieux, il semble judicieux de corriger un éventuel déficit en zinc compte tenu des nombreuses interférences dans les phénomènes physiologiques, notamment immunitaire. La société de nutrition suisse considère que la dose pers os de zinc jugée sans risque pour l'être humain est de 25mg/j. Le bilan clinique des personnes SARS-CoV-2, atteintes également de maladies chroniques et des personnes âgées, montre un déficit ou une carence en zinc.

### **F. Conclusion**

Actuellement, des preuves indirectes suggèrent que le zinc pourrait potentiellement réduire le risque, la durée et la gravité des infections par le SARS-CoV-2, surtout pour les populations à risque de carence en zinc, y compris pour les personnes atteintes de comorbidités chroniques et les personnes âgées. La preuve pour déterminer l'efficacité du zinc est encore attendue.

## **2. Vitamine D3 (180)**

Il existe une carence généralisée de la population française en vitamine D, c'est la compensation de cette carence qui peut être bénéfique et apporter un effet protecteur vis-à-vis d'une infection au SARS-CoV-2. En effet, sans cette carence, un apport supplémentaire en vitamine D serait dénué d'effet potentiellement intéressant dans cette indication. Selon une « étude nationale nutrition santé » de 2006-2007 pour Santé publique France, sur « un échantillon de 1587 personnes françaises sans supplémentation en vitamine D, 80,1% de ceux-ci présentaient une

insuffisance, 42,5% un déficit modéré à sévère et 4,8% un déficit sévère », ce qui montre bien la carence globale en vitamine D en France. (181)

### **A. Mécanisme antiviral supposé**

Une analyse d'essais randomisés (Martineau et al) (182) datant de 2017 tend à démontrer de possibles effets protecteurs de la vitamine face à des infections respiratoires. Une seconde étude, « Jolliffe et al » (183), a mis à jour ces données avec un NST (nombre de sujets à traiter) de 33 dans la possible prévention des infections respiratoires aiguës. Le nombre de sujet est trop faible pour nous permettre d'en tirer une conclusion scientifiquement recevable et pertinente.

De nombreux scientifiques émettent l'hypothèse de possibles effets positifs d'une utilisation de vitamine D qui pourrait modifier de manière favorable la réponse du patient infecté face à la COVID-19 dans les phases virémiques précoces, mais aussi lors de phases hyper-inflammatoires ultérieures

L'étude « Mok et al » (184) en 2020, met en avant l'effet inhibiteur de 1,25 dihydroxycholecalciférol D (Calcitriol), dans les cellules épithéliales du nez infectées par la COVID-19. Les réponses immunopathologiques dans le cadre d'autres infections respiratoires ont été montrées régulées par la vitamine D. (182–184)

### **B. Utilisation en France**

La population française est carencée en vitamine D, une rare partie de la population souvent vulnérable présente une carence (concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D inférieure à 10 ng/mL, la plupart du temps on parle d'insuffisance (concentration en 20 et 30 ng/mL), voire de déficit (entre 10 et 20 ng/mL). En 2012, l'Académie de médecine avait recommandé : « qu'il soit porté une plus grande attention au statut vitaminique D de la population en France » et préconisé une réévaluation des apports en vitamine D dans la population française, débouchant sur une supplémentation éventuelle par voie orale ». Cette supplémentation prend tout son sens dans le cadre de l'épidémie de COVID-19. (185)

### **C. Effets indésirables connus et prévisibles**

La prescription de vitamine D doit être réalisée dans un cadre médical, une étude australienne vient de conclure qu'avec un apport systématique continu (60 000 unités par mois pendant 5 ans) sur des patients présentant une carence en vitamine D, il n'y avait aucune amélioration significative de l'espérance de vie, mais au contraire ce dosage pourrait être associé à l'apparition de cancers. Cette étude ne remet pas en cause l'intérêt de la vitamine D dans le traitement de la COVID-19, mais incite à une grande prudence dans son utilisation. (186)

#### **D. Essais cliniques et bibliographie de la littérature existante**

D'après l'étude « Rastogi et al » (180) les patients placés sous supplémentation en vitamine D retrouveraient une PCR négative plus rapidement que le groupe placebo. D'après « Entrenas Castillo » (181) l'admission en soins intensifs est beaucoup plus faible. D'après l'étude « Kaufman pour le groupe placé sous calcidiol. (182), résultats partagés par l'étude « d'Avolio et al » (183), il existerait un lien entre le taux de calcidiol et le taux de personnes contaminées, plus le taux de calcidiol relevé est élevé dans la population étudiée, moins le taux de PCR positif est important. « Jain et al » (184) mettent en évidence un taux de mortalité plus élevé chez les patients montrant une carence en vitamine D ; « Radujkovic et al. » (185) met en avant pour les personnes présentant une carence en vitamine d'un risque plus important de mise en place de ventilation mécanique invasive et/ou de décès. « Panagiotou et al.» (186) relèvent que les patients admis en soins intensifs présenteraient un taux de calcidiol inférieur aux patients restés en soins classiques. « Hastie CE et al.» (187) en utilisant la banque de données de Grande-Bretagne ne concluent pas à la présence d'un lien positif entre les concentrations de calcidiol et le risque d'infection COVID-19. Trois études concluent à une admission plus importante en soins intensifs, à la présence d'un lien entre déficience probable de vitamine D et contamination à la COVID-19.

Remarques : la conclusion rendue par les auteurs montre qu'un faible taux de calcidiol pourrait être à l'origine d'un facteur de risque indépendant pour l'infection à la COVID-19 et à l'hospitalisation. (187–195)

## **E. Balance bénéfice-risque**

En l'absence d'un déficit constaté en vitamine D et sur la base des connaissances actuelles, la prescription de la vitamine D n'est pas justifiée dans le traitement préventif de la maladie COVID-19 sauf essais cliniques.

## **F. Conclusion**

Un grand nombre d'études rétrospectives ou prospectives ont été menées pour évaluer le lien entre déficit en vitamine D et risque d'infection par le SARS-CoV-2. Les résultats sont parfois contradictoires et de nombreux biais méthodologiques sont signalés. À l'exception de deux petites études qui souffrent de limites méthodologiques, la première indienne (Rostagi A Et al) et la seconde espagnole (Entrenas Castillo et al), peu d'études sont randomisées.

De nombreuses études sont en cours de traitement afin de déterminer le bénéfice de la vitamine D sur la prévention et le traitement de la COVID-19.

# **VI. Questionnaire**

## **1. But du questionnaire**

Ce questionnaire fut envoyé par le Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens du Grand-Est pour recueillir « dans les grandes lignes », les pratiques des pharmaciens du Grand Est.

Ce dernier était composé de 14 questions (dont une était d'être tenu informé de la fin de cette thèse. Ce qui nous donne 13 questions sur leurs pratiques ainsi que pour essayer de caractériser le type de pharmacie dont nous parlons pour rendre une analyse plus parlante dans la mesure du possible.

Ce questionnaire (Annexe XI) à été envoyé le 16/03/2022, et les résultats analysés à partir du mois d'octobre 2022.

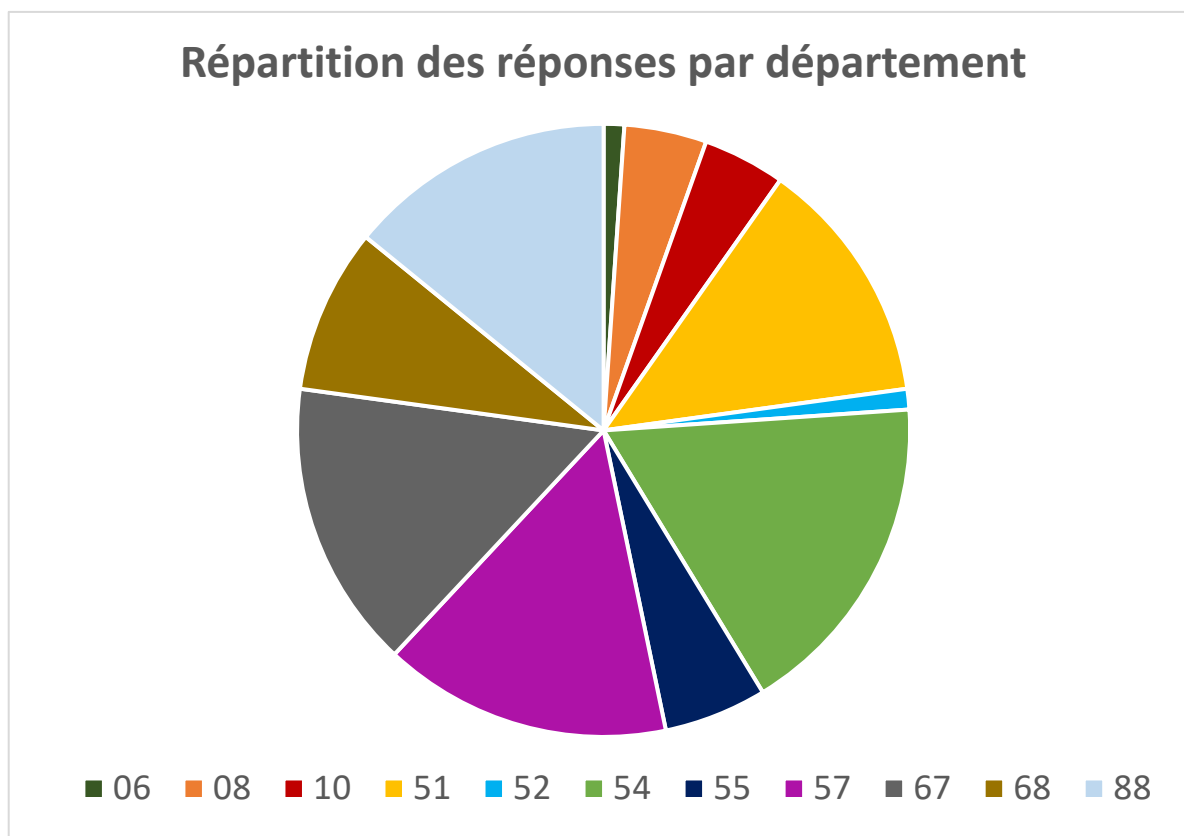
Aucune relance n'a été faite.

J'ai ainsi recueilli les réponses de 92 pharmaciens du Grand Est, sur les près de 1 600 pharmacies ayant reçu le questionnaire, ce qui fait un taux de réponse d'environ 5,74%.



## 2. Résultats et analyses

**Question 1 :** par souci d'anonymisation, les données sur les codes postaux ne seront pas détaillées ici. Mais nous avons la répartition par département ci-dessous :



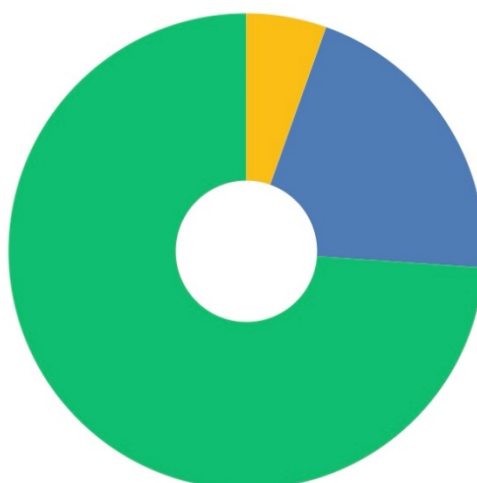
Département	Nombre de réponses
06	1
08	4
10	4
51	12
52	1
54	16
55	5
57	14
67	14
68	8

88	13
----	----

**Remarque :** Il semblerait qu'un praticien ait fait une erreur en remplissant la case relative au département d'origine, le 06 (Alpes maritimes) n'ayant pas été retenu dans mon échantillon.

**Question 2 :**

2. Quel rôle avez-vous dans l'officine dans laquelle vous exercez actuellement ?



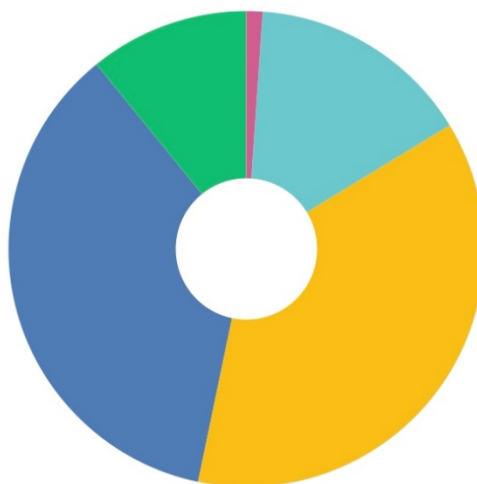
Répondue(s): 92

<span style="color: green;">■</span>	Pharmacien titulaire	74 %	68
<span style="color: blue;">■</span>	Pharmacien adjoint	21 %	19
<span style="color: yellow;">■</span>	Pharmacien remplaçant	5 %	5

Nous observons une grande majorité de réponses (73,91% des réponses, soit 68 sur 92) venant de pharmaciens titulaires, ce qui peut s'expliquer par l'envoi par l'Ordre des Pharmaciens de ce mail sur les boîtes de réception des Pharmacies. Nous avons ensuite 20,65% de réponses venant de pharmaciens adjoints soit 19 réponses sur l'ensemble et 5,43% venant de pharmaciens remplaçants soit 5 réponses.

### Question 3 :

#### 3. Combien de Pharmaciens exercent dans l'officine ?



Répondue(s): 92

1	11 %	10
2	36 %	33
3	37 %	34
4	15 %	14
5	0 %	0
6	0 %	0
Supérieur ou égal à 7	1 %	1






À l'exception d'une très grosse officine composée de 7 pharmaciens ou plus, nous pouvons observer que la majorité des pharmacies ayant participé au questionnaire sont de tailles moyennes (2 ou 3 pharmaciens). Nous observons aussi la participation d'un nombre non négligeable de pharmacies plus modestes, ne comptant que le pharmacien titulaire (11% soit 10 réponses) ainsi que de plus grosses structures comptants 4 pharmaciens (15% soit 14 réponses).

#### Question 4 :

##### 4. Comment classeriez-vous géographiquement votre officine ?



Répondue(s): 92

	Rurale	28 %	26
	Semi-rurale	16 %	15
	Zone d'activité commerciale	3 %	3
	Péri-urbaine	21 %	19
	Urbaine	34 %	31

Ces résultats nous montrent que très peu d'officines sont implantées en zone d'activité commerciale, ce qui n'est pas surprenant. On peut noter une prédominance des zones urbaines ou périurbaines pour 55% suivies des zones rurales ou semi-rurales pour 44% des réponses.

## Question 5 :

5. Depuis Mars 2020 : Vous a t-on déjà présenté des prescriptions hors AMM dans le traitement du COVID ?



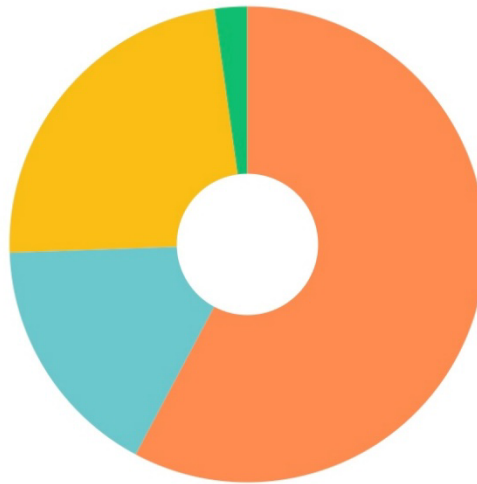
Répondue(s): 92

Oui	62 %	57
Je ne sais pas	0 %	0
Non, pas du tout	11 %	10
Je pense que oui (pas indiqué comme tel, mais je l'ai soupçonné à posteriori)	27 %	25

Les réponses données à ces questions montrent sans équivoque une prescription hors AMM très majoritairement sur l'ensemble de l'échantillon étudié. 62% des participants répondent « Oui » et 27% le suppose. Si nous additionnons ces deux catégories, nous pouvons penser que 89% des pharmaciens ont eu à traiter des prescriptions hors AMM dans le cadre de traitement contre la COVID-19.

## Question 6 :

### 6. Depuis Mars 2020, à combien de prescriptions cela correspond-il ?



Répondue(s): 90

Plus d'une par jour	2 %	2
Une par jour	0 %	0
Une par semaine	23 %	21
Une par mois	17 %	15
Moins d'une par mois	58 %	52

Même si des prescriptions hors AMM ont été rédigées, nous constatons que leur nombre reste faible dans le quotidien des pharmaciens. Mais elles ne sont cependant pas négligeables si on réalise une extrapolation géographique et si l'on se sort de l'échantillon en se projetant sur le nombre d'officines implantées sur le territoire Français

## Analyse selon la classification géographique :



Nous constatons des délivrances moins fréquentes de prescriptions hors AMM en milieu rural et semi-rural. 68 % des pharmaciens exerçant en milieu rural déclarent avoir été confrontés à des ordonnances hors AMM, moins d'une fois par mois et 12 % moins d'une fois par semaine, ce qui peut être considéré comme relativement faible aux vues des résultats globaux du sondage.

Dans le milieu urbain et périurbain, ils sont par contre 49% à reconnaître avoir été confrontés à ce type de prescription au moins une fois par mois, voir pour 32 % à au moins une prescription par semaine.

On constate une opposition entre villes et campagnes pouvant s'expliquer par une plus grande confiance de la population rurale envers leur médecin généraliste, alors que la population plus

urbaine, sans doute plus influencée par les médias et les réseaux sociaux, ont davantage manifesté d'exigence et fait pression sur les médecins afin d'obtenir des traitements hors AMM.

La seconde hypothèse serait une divergence de pratique et de point de vue des médecins eux-mêmes dans les prescriptions en tentant d'apporter dans cette période incertaine ce qu'ils pensaient être le meilleur traitement pour leurs patients.



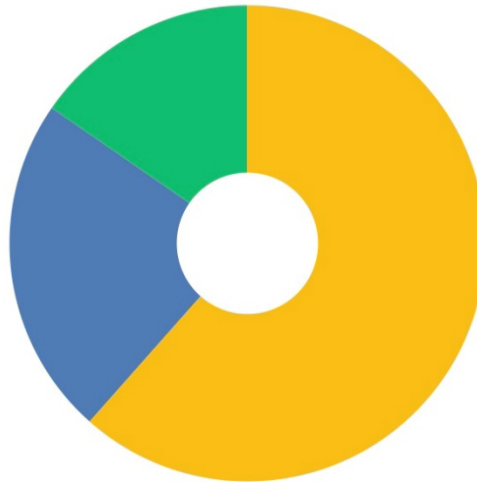
## Analyse selon la taille des officines :

Pharmacies avec 1 Pharmacien	Pharmacies avec 2 Pharmaciens																														
<p>6. Depuis Mars 2020, à combien de prescriptions cela correspond-il ?</p> <p>Répondue(s): 10</p> <table border="1"> <tr> <td>Plus d'une par jour</td> <td>0 %</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Une par jour</td> <td>0 %</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Une par semaine</td> <td>10 %</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Une par mois</td> <td>10 %</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Moins d'une par mois</td> <td>80 %</td> <td>8</td> </tr> </table>	Plus d'une par jour	0 %	0	Une par jour	0 %	0	Une par semaine	10 %	1	Une par mois	10 %	1	Moins d'une par mois	80 %	8	<p>6. Depuis Mars 2020, à combien de prescriptions cela correspond-il ?</p> <p>Répondue(s): 33</p> <table border="1"> <tr> <td>Plus d'une par jour</td> <td>0 %</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Une par jour</td> <td>0 %</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Une par semaine</td> <td>30 %</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Une par mois</td> <td>12 %</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Moins d'une par mois</td> <td>58 %</td> <td>19</td> </tr> </table>	Plus d'une par jour	0 %	0	Une par jour	0 %	0	Une par semaine	30 %	10	Une par mois	12 %	4	Moins d'une par mois	58 %	19
Plus d'une par jour	0 %	0																													
Une par jour	0 %	0																													
Une par semaine	10 %	1																													
Une par mois	10 %	1																													
Moins d'une par mois	80 %	8																													
Plus d'une par jour	0 %	0																													
Une par jour	0 %	0																													
Une par semaine	30 %	10																													
Une par mois	12 %	4																													
Moins d'une par mois	58 %	19																													
Pharmacies avec 3 Pharmaciens	Pharmacies avec 4 Pharmaciens																														
<p>6. Depuis Mars 2020, à combien de prescriptions cela correspond-il ?</p> <p>Répondue(s): 32</p> <table border="1"> <tr> <td>Plus d'une par jour</td> <td>6 %</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Une par jour</td> <td>0 %</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Une par semaine</td> <td>19 %</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Une par mois</td> <td>28 %</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Moins d'une par mois</td> <td>47 %</td> <td>15</td> </tr> </table>	Plus d'une par jour	6 %	2	Une par jour	0 %	0	Une par semaine	19 %	6	Une par mois	28 %	9	Moins d'une par mois	47 %	15	<p>6. Depuis Mars 2020, à combien de prescriptions cela correspond-il ?</p> <p>Répondue(s): 14</p> <table border="1"> <tr> <td>Plus d'une par jour</td> <td>0 %</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Une par jour</td> <td>0 %</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Une par semaine</td> <td>29 %</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Une par mois</td> <td>7 %</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Moins d'une par mois</td> <td>64 %</td> <td>9</td> </tr> </table>	Plus d'une par jour	0 %	0	Une par jour	0 %	0	Une par semaine	29 %	4	Une par mois	7 %	1	Moins d'une par mois	64 %	9
Plus d'une par jour	6 %	2																													
Une par jour	0 %	0																													
Une par semaine	19 %	6																													
Une par mois	28 %	9																													
Moins d'une par mois	47 %	15																													
Plus d'une par jour	0 %	0																													
Une par jour	0 %	0																													
Une par semaine	29 %	4																													
Une par mois	7 %	1																													
Moins d'une par mois	64 %	9																													
Pharmacies avec 7 Pharmaciens ou plus...																															
<p>Nous ne comptons qu'une seule réponse dans ce cas, qui a répondu :</p> <p>« Moins d'une par mois »</p>																															




Nous ne constatons pas de corrélation significative entre le nombre de pharmaciens et le nombre de présentations d'ordonnances contenant des traitements hors AMM. Ce résultat peut paraître étonnant, car statistiquement, plus une pharmacie est importante, plus elle accueille de patients, plus elle devrait être confrontée à la problématique. Un biais peut apparaître, en effet la présence dans ces grandes structures d'un nombre important de collaborateurs, rend la communication imparfaite entre préparateurs et pharmaciens. De plus les préparateurs n'ont pas été sollicités pour répondre au questionnaire. Enfin les patients restent totalement libres du choix de la pharmacie, quel que soit leur taille et leur secteur géographique

### Question 7 :

7. Le 15 Septembre, les Professeurs Raoult, Costagliola et Yazdanpanah ont été entendus par le sénat (notamment sur la prescription hors AMM dans les traitements du COVID), avez vous constaté une modification de la fréquence de présentation de telles ordonnances ?

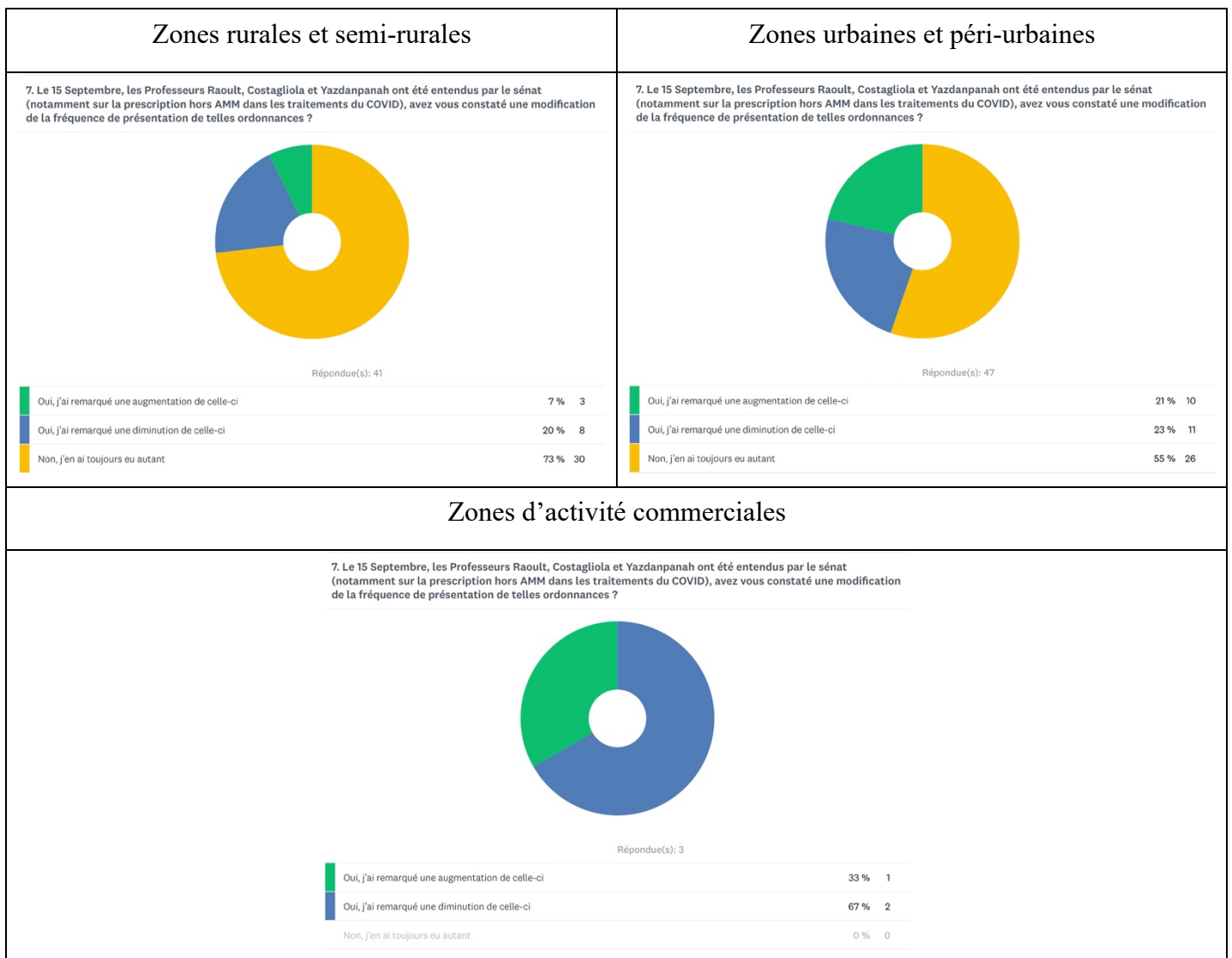


Répondue(s): 91

	Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci	15 %	14
	Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci	23 %	21
	Non, j'en ai toujours eu autant	62 %	56

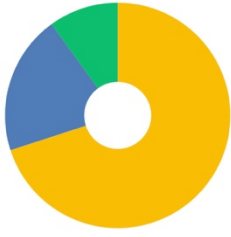

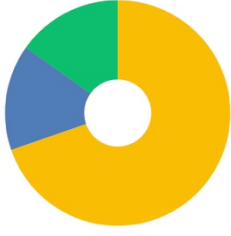

Les réponses à cette question tendent à démontrer le rôle essentiel qu'ont joué les médias et la communication dans la délivrance d'ordonnances hors AMM. L'intervention et la prise de parole de médecins ou spécialistes engendrent des répercussions dans les prescriptions (influence des patients sur le médecin ordonnateur ou influence sur le médecin lui-même sans intervention des patients ?) La conviction avec laquelle le Professeur Raoult a défendu son protocole a pu être de nature à convaincre les patients ayant écouté son intervention, ou encore les journalistes qui ont relaté les débats dans la presse. Ainsi une grande majorité de nos confrères 62% déclarent avoir reçu autant de prescriptions hors AMM, après l'audition du docteur Raoult, voire même pour 15% d'entre eux une augmentation...la force de conviction des interventions du Professeur Raoult a-t-elle eu une influence ?

## Analyse selon la classification géographique :



Une fois de plus, on enregistre une différence de comportement entre les zones rurales et les zones urbaines. On constate une augmentation des prescriptions hors AMM dans les zones urbaines et semi-urbaines postérieurement à l'intervention du docteur Raoult et surtout à sa forte médiatisation. Là encore se pose la question de la réceptivité accrue aux médias de la population vivant dans ces zones urbanisées.

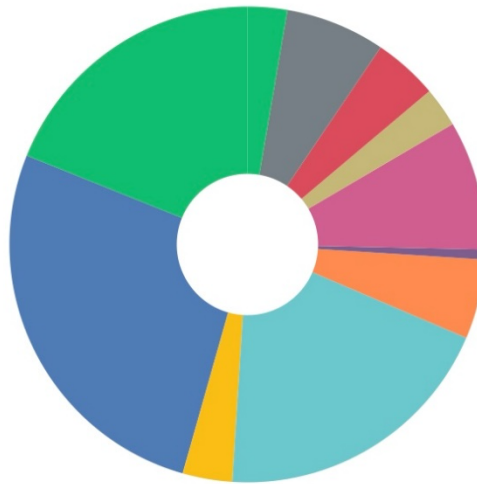
## Analyse selon la taille des officines :

Pharmacies avec 1 Pharmacien	Pharmacies avec 2 Pharmaciens																		
<p>7. Le 15 Septembre, les Professeurs Raoult, Costagliola et Yazdanpanah ont été entendus par le sénat (notamment sur la prescription hors AMM dans les traitements du COVID), avez vous constaté une modification de la fréquence de présentation de telles ordonnances ?</p>  <p>Répondue(s): 10</p> <table border="1"> <tr> <td>Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci</td> <td>10 %</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci</td> <td>20 %</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Non, j'en ai toujours eu autant</td> <td>70 %</td> <td>7</td> </tr> </table>	Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci	10 %	1	Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci	20 %	2	Non, j'en ai toujours eu autant	70 %	7	<p>7. Le 15 Septembre, les Professeurs Raoult, Costagliola et Yazdanpanah ont été entendus par le sénat (notamment sur la prescription hors AMM dans les traitements du COVID), avez vous constaté une modification de la fréquence de présentation de telles ordonnances ?</p>  <p>Répondue(s): 33</p> <table border="1"> <tr> <td>Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci</td> <td>9 %</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci</td> <td>27 %</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Non, j'en ai toujours eu autant</td> <td>64 %</td> <td>21</td> </tr> </table>	Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci	9 %	3	Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci	27 %	9	Non, j'en ai toujours eu autant	64 %	21
Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci	10 %	1																	
Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci	20 %	2																	
Non, j'en ai toujours eu autant	70 %	7																	
Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci	9 %	3																	
Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci	27 %	9																	
Non, j'en ai toujours eu autant	64 %	21																	
Pharmacies avec 3 Pharmaciens	Pharmacies avec 4 Pharmaciens																		
<p>7. Le 15 Septembre, les Professeurs Raoult, Costagliola et Yazdanpanah ont été entendus par le sénat (notamment sur la prescription hors AMM dans les traitements du COVID), avez vous constaté une modification de la fréquence de présentation de telles ordonnances ?</p>  <p>Répondue(s): 33</p> <table border="1"> <tr> <td>Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci</td> <td>15 %</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci</td> <td>15 %</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Non, j'en ai toujours eu autant</td> <td>70 %</td> <td>23</td> </tr> </table>	Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci	15 %	5	Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci	15 %	5	Non, j'en ai toujours eu autant	70 %	23	<p>7. Le 15 Septembre, les Professeurs Raoult, Costagliola et Yazdanpanah ont été entendus par le sénat (notamment sur la prescription hors AMM dans les traitements du COVID), avez vous constaté une modification de la fréquence de présentation de telles ordonnances ?</p>  <p>Répondue(s): 14</p> <table border="1"> <tr> <td>Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci</td> <td>29 %</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci</td> <td>36 %</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Non, j'en ai toujours eu autant</td> <td>36 %</td> <td>5</td> </tr> </table>	Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci	29 %	4	Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci	36 %	5	Non, j'en ai toujours eu autant	36 %	5
Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci	15 %	5																	
Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci	15 %	5																	
Non, j'en ai toujours eu autant	70 %	23																	
Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci	29 %	4																	
Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci	36 %	5																	
Non, j'en ai toujours eu autant	36 %	5																	
Pharmacies avec 7 Pharmaciens ou plus...																			
<p>Nous ne comptons qu'une seule réponse dans ce cas, qui a répondu :</p> <p>« Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci »</p>																			












Nous ne constatons pas de corrélation significative entre le nombre de pharmaciens et le nombre de présentations d'ordonnances contenant des traitements hors AMM suite à l'audition du docteur Raoult.

## Question 8 :

### 8. Quelles molécules avez-vous vu être prescrites pour tenter de guérir un patient COVID positif ?



Répondue(s): 89

	Hydroxychloroquine	63 %	56
	Azithromycine	89 %	79
	Clarithromycine	11 %	10
	Ivermectine	65 %	58
	Doxycycline	18 %	16
	Aspirine	2 %	2
	Corticostéroïdes per os	29 %	26
	Corticostéroïdes inhalés	9 %	8
	Dextrométhorphane	15 %	13
	HBPM	22 %	20
	Colchicine	9 %	8

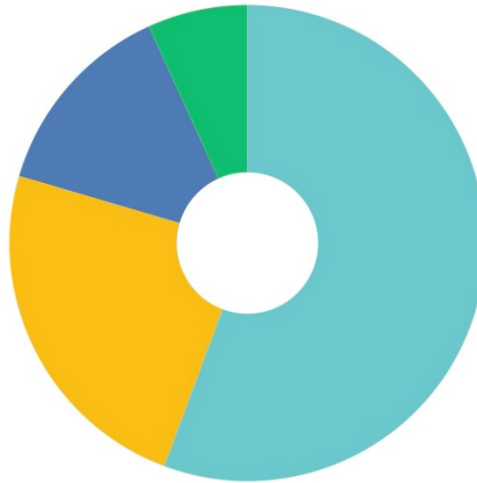
Autres (merci de préciser)

3 >

Trois molécules sont prédominantes dans le traitement proposé : L'hydroxychloroquine et l'azithromycine, mis en valeurs par les médias en début de crise notamment, et dans une moindre mesure par l'ivermectine. La rubrique « autres » permettait à nos collègues de préciser d'autres traitements rencontrés sur les ordonnances, les 3 confrères ayant utilisé cette option, ont tous les trois cités le zinc ou Rubozinc®.

### Question 9 :

9. Ces prescriptions sont-elles rédigées sur des ordonnances, de façon réglementaire ? (Traitement hors AMM indiqué comme tel et nécessitant le règlement de ce dernier par le patient)

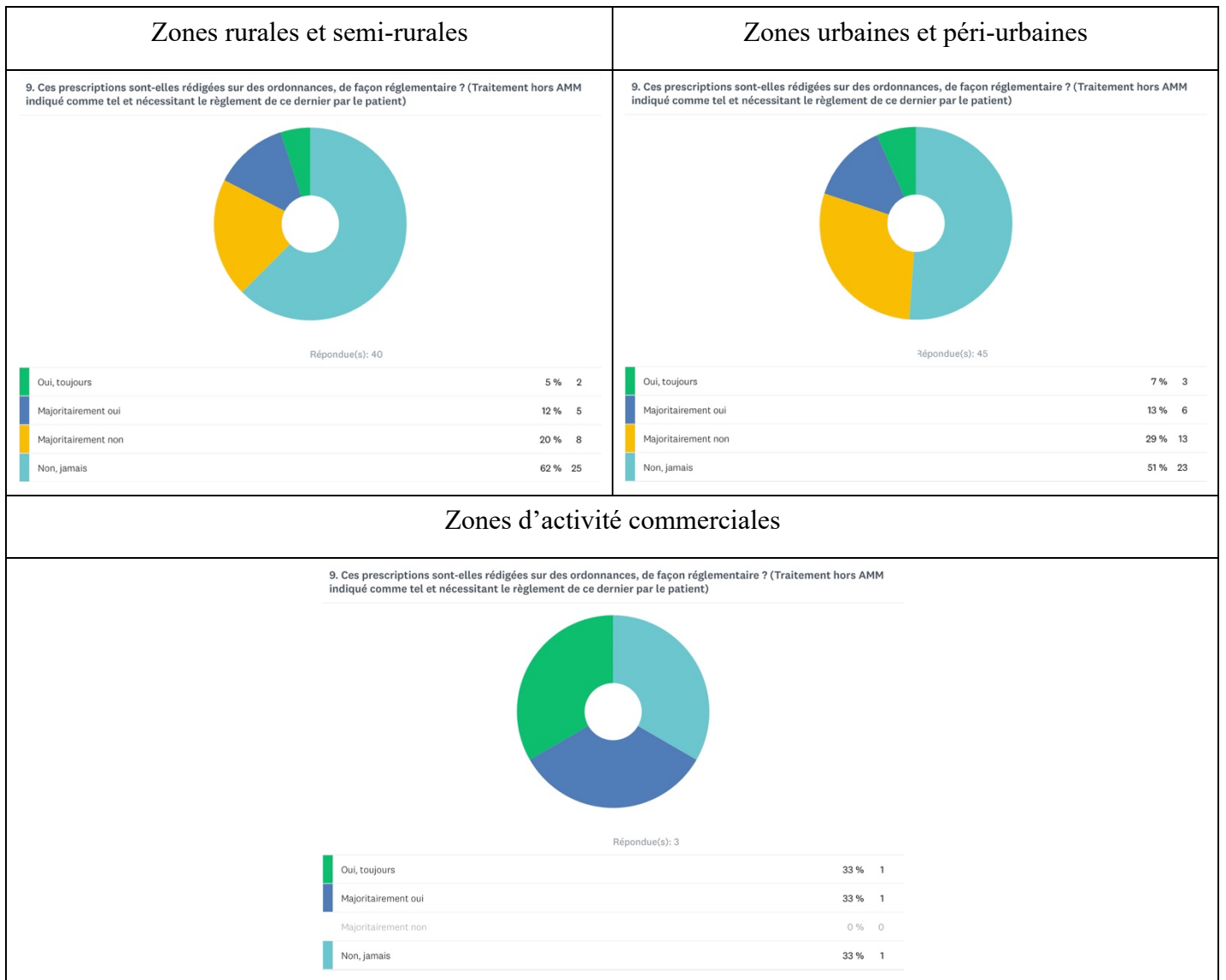


Répondue(s): 88

Oui, toujours	7 %	6
Majoritairement oui	14 %	12
Majoritairement non	24 %	21
Non, jamais	56 %	49

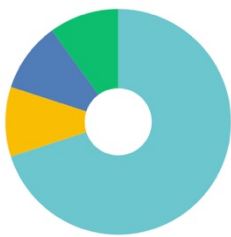
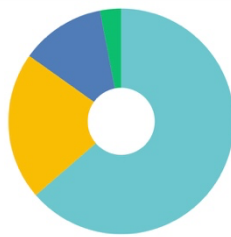
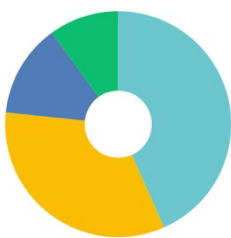
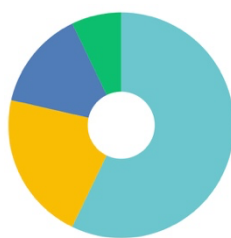
Pour 80 % des pharmaciens interrogés, la majorité des prescriptions référencées dans ce questionnaire ne respectaient pas la législation en vigueur. Nous pouvons nous interroger sur ce chiffre extraordinairement élevé. Hors COVID-19, le recours à des traitements prescrit hors AMM est relativement rare, ce qui peut expliquer une certaine méconnaissance des procédures à respecter. On peut également considérer une volonté du médecin traitant de ne pas pénaliser son patient en lui faisant prendre en charge financièrement un traitement qu'il juge efficace ou prescrit suite à des pressions de ce dernier.

## Analyse selon la classification géographique :



Nous ne constatons aucune différence significative dans la manière où sont rédigées les prescriptions au regard des différentes répartitions géographiques.

## Analyse selon la taille des officines :

Pharmacies avec 1 Pharmacien	Pharmacies avec 2 Pharmaciens																								
<p>9. Ces prescriptions sont-elles rédigées sur des ordonnances, de façon réglementaire ? (Traitement hors AMM indiqué comme tel et nécessitant le règlement de ce dernier par le patient)</p>  <p>Répondue(s): 10</p> <table border="1"> <tr> <td>Oui, toujours</td> <td>10 %</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Majoritairement oui</td> <td>10 %</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Majoritairement non</td> <td>10 %</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Non, jamais</td> <td>70 %</td> <td>7</td> </tr> </table>	Oui, toujours	10 %	1	Majoritairement oui	10 %	1	Majoritairement non	10 %	1	Non, jamais	70 %	7	<p>9. Ces prescriptions sont-elles rédigées sur des ordonnances, de façon réglementaire ? (Traitement hors AMM indiqué comme tel et nécessitant le règlement de ce dernier par le patient)</p>  <p>Répondue(s): 33</p> <table border="1"> <tr> <td>Oui, toujours</td> <td>3 %</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Majoritairement oui</td> <td>12 %</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Majoritairement non</td> <td>21 %</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Non, jamais</td> <td>64 %</td> <td>21</td> </tr> </table>	Oui, toujours	3 %	1	Majoritairement oui	12 %	4	Majoritairement non	21 %	7	Non, jamais	64 %	21
Oui, toujours	10 %	1																							
Majoritairement oui	10 %	1																							
Majoritairement non	10 %	1																							
Non, jamais	70 %	7																							
Oui, toujours	3 %	1																							
Majoritairement oui	12 %	4																							
Majoritairement non	21 %	7																							
Non, jamais	64 %	21																							
Pharmacies avec 3 Pharmaciens	Pharmacies avec 4 Pharmaciens																								
<p>9. Ces prescriptions sont-elles rédigées sur des ordonnances, de façon réglementaire ? (Traitement hors AMM indiqué comme tel et nécessitant le règlement de ce dernier par le patient)</p>  <p>Répondue(s): 30</p> <table border="1"> <tr> <td>Oui, toujours</td> <td>10 %</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Majoritairement oui</td> <td>13 %</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Majoritairement non</td> <td>33 %</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Non, jamais</td> <td>43 %</td> <td>13</td> </tr> </table>	Oui, toujours	10 %	3	Majoritairement oui	13 %	4	Majoritairement non	33 %	10	Non, jamais	43 %	13	<p>9. Ces prescriptions sont-elles rédigées sur des ordonnances, de façon réglementaire ? (Traitement hors AMM indiqué comme tel et nécessitant le règlement de ce dernier par le patient)</p>  <p>Répondue(s): 14</p> <table border="1"> <tr> <td>Oui, toujours</td> <td>7 %</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Majoritairement oui</td> <td>14 %</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Majoritairement non</td> <td>21 %</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Non, jamais</td> <td>57 %</td> <td>8</td> </tr> </table>	Oui, toujours	7 %	1	Majoritairement oui	14 %	2	Majoritairement non	21 %	3	Non, jamais	57 %	8
Oui, toujours	10 %	3																							
Majoritairement oui	13 %	4																							
Majoritairement non	33 %	10																							
Non, jamais	43 %	13																							
Oui, toujours	7 %	1																							
Majoritairement oui	14 %	2																							
Majoritairement non	21 %	3																							
Non, jamais	57 %	8																							
<p><b>Pharmacies avec 7 Pharmaciens ou plus...</b></p> <p>Nous ne comptons qu'une seule réponse dans ce cas, qui a répondu : « Majoritairement oui »</p>																									

Quel que soit le nombre de pharmaciens présents dans l'officine, on constate une régularité dans les réponses obtenues, aux environs de 80 % des prescriptions ne respectant pas la rédaction réglementaire Française. (1 pharmacien : 80%, 2 pharmaciens : 85 %, 3 pharmaciens : 76 % et 4 pharmaciens : 78%).



## Question 10 :

### 10. Avez-vous déjà délivré des traitements hors AMM dans cette indication ?

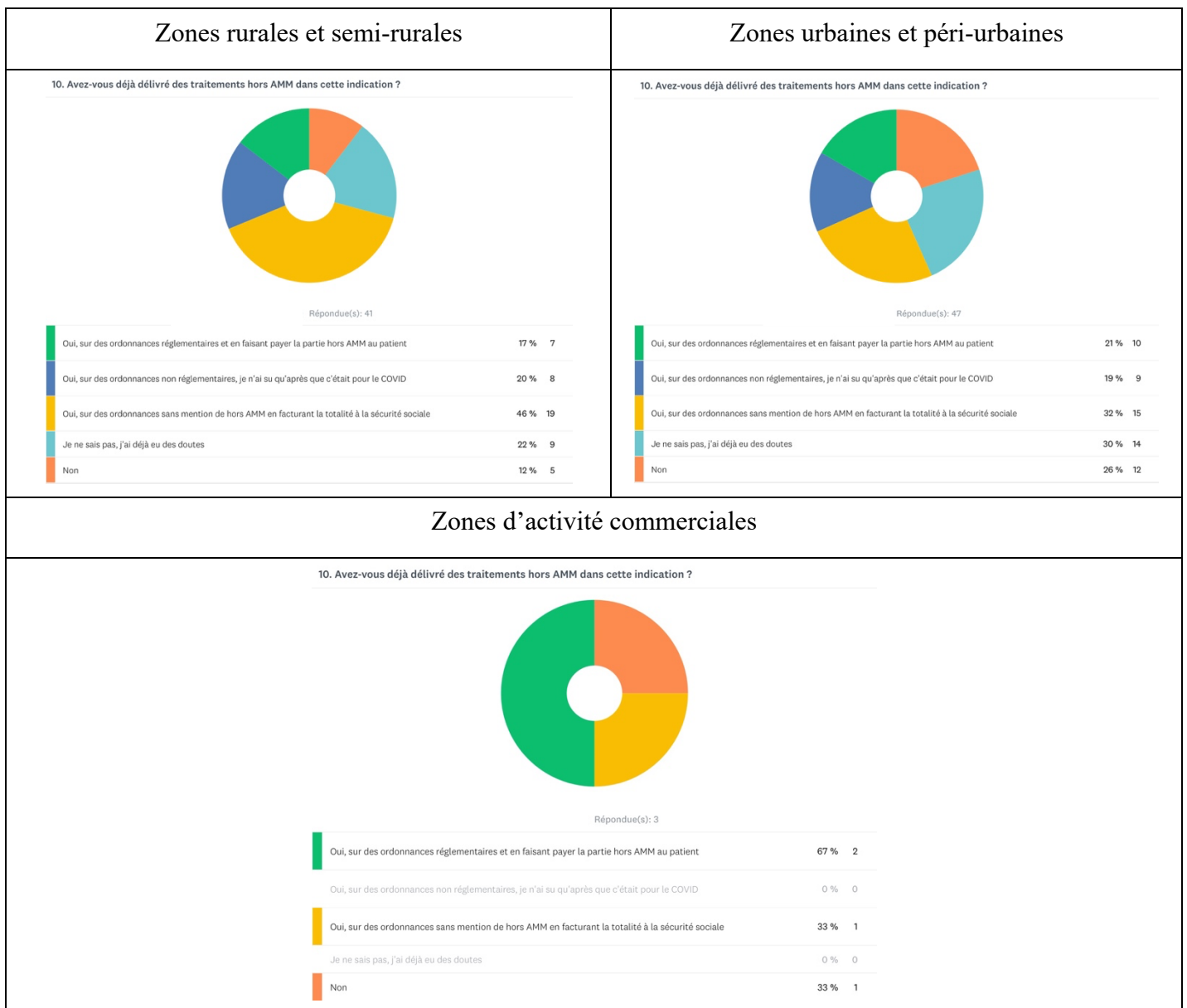


Répondue(s): 91

Oui, sur des ordonnances réglementaires et en faisant payer la partie hors AMM au patient	21 %	19
Oui, sur des ordonnances non réglementaires, je n'ai su qu'après que c'était pour le COVID	19 %	17
Oui, sur des ordonnances sans mention de hors AMM en facturant la totalité à la sécurité sociale	38 %	35
Je ne sais pas, j'ai déjà eu des doutes	25 %	23
Non	20 %	18

À 78%, les professionnels interrogés reconnaissent avoir délivré des traitements en dehors de leurs AMM respectives. 21 % ont délivré en facturant aux patients la partie hors AMM ; 38% ont facturé la totalité à la sécurité sociale et 19 % déclarent ne pas avoir su que la prescription était liée à la COVID-19 (donc facturation Sécu également).

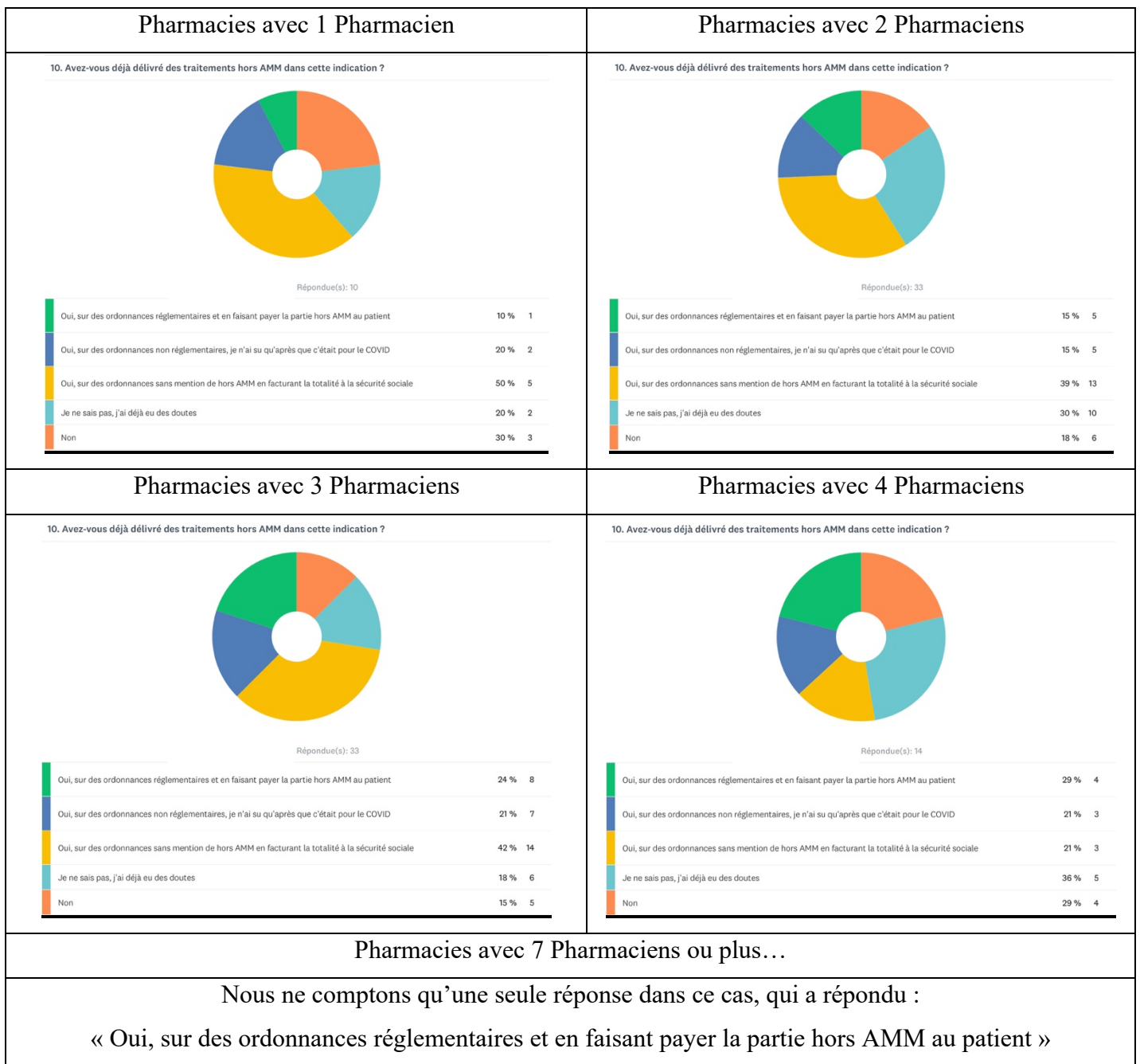
## Analyse selon la classification géographique :



Une délivrance d'ordonnance hors AMM facturée à la sécurité sociale peut être assimilée à une faute partagée entre le médecin et le pharmacien, le premier prescrivait un traitement non reconnu, le second en le délivrant.

Il semble d'après les résultats que les officines en zone urbaine et périurbaine soient plus vigilantes, le taux de délivrance avec facturation à la sécurité sociale s'élève à 32 % contre 46 % en milieu rural.

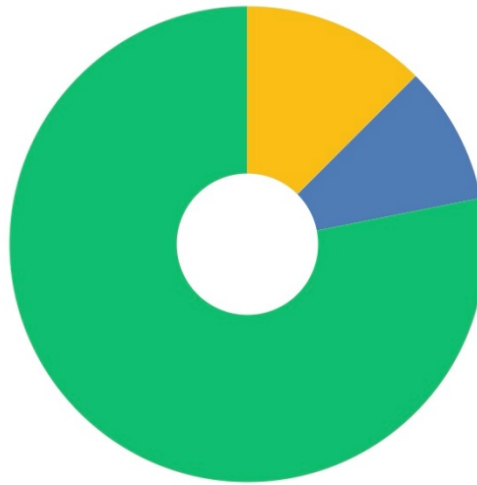
## Analyse selon la taille des officines :



Le comportement du pharmacien reste sensiblement le même quel que soit la taille de l'officine.

## Question 11 :

### 11. Pourquoi ?



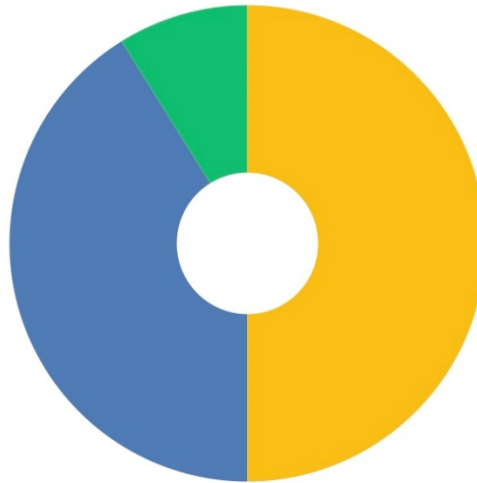
Répondue(s): 86

Manque d'alternative	58 %	50
Dernières études prometteuses sur le sujet	7 %	6
Convictions personnelles	9 %	8
Autre (veuillez préciser)		30 >




58% des pharmaciens reconnaissent avoir délivré la prescription faute d'alternative à proposer au patient, 7% dans la mesure où des études prometteuses étaient en cours et 9% par convictions personnelles. Ces résultats sont sans doute le fruit d'un manque de solution à disposition à la fois des médecins, mais aussi des pharmaciens, ou chaque professionnel essayait de faire de son mieux en fonction des informations et solutions en sa possession. L'absence de traitement efficace, des informations contradictoires ont souvent conduit les professionnels à prendre des décisions internes dont ils devaient assumer la responsabilité. Ces dispensations hors AMM montrent bien que, encore trop souvent, le soignant (médecin, comme pharmacien) veut absolument montrer qu'il agit, que son action soit parfaitement argumentée, scientifiquement ou pas. La pression médiatique et des réseaux sociaux « exigeant » l'action des professionnels de santé sont particulièrement nocifs en l'occurrence.

## Question 12 :

12. Avez-vous refusé la délivrance d'au moins l'une de ces prescriptions ?



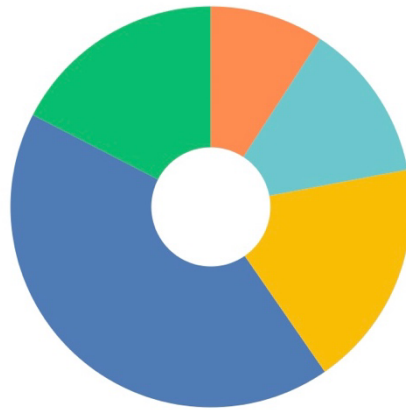
Répondue(s): 90

	Oui, toutes	9 %	8
	Oui, certaines	41 %	37
	Non, aucune	50 %	45

50% des pharmaciens ont refusé toutes ou parties des prescriptions hors AMM tandis que les 50% restants les ont, eux, délivrées. Il apparaît bien une opposition franche liée au manque de coordination, d'information et de consignes qui ont conduit les pharmaciens à prendre des décisions locales en l'absence d'une concertation nationale.

### Question 13 :

#### 13. Pour quelle(s) raison(s)



Répondue(s): 78

	Pour une balance bénéfice/risque jugée non-satisfaisante	24 %	19
	Pour des raisons réglementaires	59 %	46
	Manque d'études ou d'efficacité connues	26 %	20
	Parce que le patient a refusé de régler le traitement hors AMM	18 %	14
	Convictions personnelles	13 %	10
	Autre(s) (veuillez préciser)		14 >

59% disent avoir refusé la délivrance afin de ne pas se mettre en défaut vis-à-vis de la réglementation. 26% par manque d'études ou d'efficacité reconnues. 24% pour une balance-bénéfice/risque jugée insuffisante ou négative.

### **3. Conclusion**

La période COVID-19, qui n'est d'ailleurs pas terminée et dont nous ne connaissons pas l'issue future a engendré bien des interrogations. Finalement, les professionnels de santé à leur niveau ont essayé de s'adapter, de comprendre, d'expérimenter parfois à tort ou à raison des solutions. Pouvons-nous dire qu'ils avaient tort ou raison ? Avons-nous le droit de les juger ? Fallait-il ne rien faire ? Autant de questions qui resteront sans doute en suspens ...

Comment apporter des réponses devant cette situation tendue, sur le plan privé avec la peur de contaminer de retour du travail ses proches, mais aussi professionnel, devant un manque cruel de personnel, devant une fatigue importante, mais également devant l'absence d'analyse scientifique...Il fallait pourtant être là, devant les patients, rassurer, conseiller et comment résister dans ces conditions extrêmes à la pression exercée par les patients eux-mêmes, mais aussi par les médias transformés en spécialistes 24h/24h de la COVID-19...

Je terminerai ce travail avec un regret, c'est la faible participation de nos confrères à cette étude, en effet sur plus de 1600 pharmacies interrogées, je n'ai reçu que 92 retours, soit 5.74%. Bien entendu, cette faible participation limite fortement la validité de mon travail... Faut-il voir à travers ce chiffre très faible, une volonté ou du moins une certaine gêne de nos confrères d'avouer avoir délivré des traitements hors AMM dans le cadre de la COVID-19. Dans ce cas, il est fort probable, que les résultats recueillis soient fortement minimisés, si ce raisonnement devait être confirmé, il est évident que les pharmaciens ayant le plus délivré hors AMM, ont sans doute été ceux qui majoritairement n'ont pas répondu au questionnaire. C'est peut-être une raison pour laquelle j'ai enregistré aussi peu de retours, car le pharmacien engage sa responsabilité au niveau de la délivrance des traitements. Il faut également considérer le fait que la charge de travail des équipes officinales est actuellement telle que le temps à consacrer à ce type d'enquête n'est guère suffisant, et que les professionnels ne sont guère disposés à y répondre sur leur temps de travail.

## VII. Bibliographie :

1. Les prescriptions hors AMM.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Diapos\\_seance\\_academie\\_Hors\\_AMM\\_.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Diapos_seance_academie_Hors_AMM_.pdf)
2. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Autorisation de mise sur le marché (AMM) [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
3. Les prescriptions et délivrances hors AMM à l'officine - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: [http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-prescriptions-et-delivrances-hors-AMM-a-l-officine/\(language\)/fre-FR](http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-prescriptions-et-delivrances-hors-AMM-a-l-officine/(language)/fre-FR)
4. cpam\_-\_prescription\_hors\_amm\_-\_cpam\_-\_dec\_2018.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: [http://www.fspf69.fr/sites/default/files/images/cpam\\_-\\_prescription\\_hors\\_amm\\_-\\_cpam\\_-\\_dec\\_2018.pdf](http://www.fspf69.fr/sites/default/files/images/cpam_-_prescription_hors_amm_-_cpam_-_dec_2018.pdf)
5. Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>
6. IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))
7. fiche\_reperes\_cnerer\_reanimation\_dec2021.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche\\_reperes\\_cnerer\\_reanimation\\_dec2021.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_reperes_cnerer_reanimation_dec2021.pdf)
8. Première vague de Covid-19 : la surmortalité bien moindre en France que chez ses voisins | TF1 INFO [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.tf1info.fr/sante/coronavirus-la-surmortalite-due-au-covid-19-moins-elevee-en-france-que-chez-ses-voisins-durant-la-premiere-vague-2167096.html>
9. Statistiques sur les décès : le mode d'emploi des données de l'Insee en 7 questions/réponses - Le blog de l'Insee [Internet]. 2020 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://blog.insee.fr/statistiques-sur-les-deces-le-mode-demploi-des-donnees-de-linsee-en-7-questions-reponses/>
10. France 2020 : 68 000 décès supplémentaires imputables à l'épidémie de Covid-19 [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/actualites/presse/france-2020-68-000-deces-supplementaires-imputables-a-l-epidemie-de-covid-19/>
11. Covid-19 - Inserm-CépiDc [Internet]. cepidc.inserm.fr. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://opendata.idf.inserm.fr/cepidc/covid-19/>



12. 2020 : une hausse des décès inédite depuis 70 ans - Insee Première - 1847 [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5347349>
13. Hammer R. 7. Confiance et risque en médecine générale : entre contradiction et intégration. In: Risque et pratiques médicales [Internet]. Rennes: Presses de l'EHESP; 2010 [cité 2 avr 2023]. p. 109-27. (Recherche, santé, social). Disponible sur: <https://www.cairn.info/risque-et-pratiques-medicales--9782810900046-p-109.htm>
14. Rapport relatif à la réflexion prospective et aux .pdf [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/286783.pdf>
15. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* [Internet]. avr 2020 [cité 3 nov 2022];5(4):536-44. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>
16. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells* [Internet]. 6 avr 2021 [cité 3 nov 2022];10(4):821. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8067447/>
17. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. mai 2020 [cité 3 nov 2022];10(5):766-88. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102550/>
18. Zhao MM, Yang WL, Yang FY, Zhang L, Huang WJ, Hou W, et al. Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 27 mars 2021 [cité 3 nov 2022];6(1):1-12. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00558-8>
19. Tantry US, Schror K, Navarese EP, Jeong YH, Kubica J, Bliden KP, et al. Aspirin as an Adjunctive Pharmacologic Therapy Option for COVID-19: Anti-Inflammatory, Antithrombotic, and Antiviral Effects All in One Agent. *J Exp Pharmacol* [Internet]. 7 déc 2021 [cité 3 nov 2022];13:957-70. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8665864/>
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 15 févr 2020 [cité 3 nov 2022];395(10223):497-506. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301835>
21. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/disease-outbreak-news/2020-DON304>
22. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
23. Tegally H, Wilkinson E, Lessells RJ, Giandhari J, Pillay S, Msomi N, et al. Sixteen novel lineages of SARS-CoV-2 in South Africa. *Nat Med* [Internet]. mars 2021 [cité 19 mars 2022];17(3):373-81. Disponible sur: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-1188-4>

2023];27(3):440-6. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01255-3>

24. Spread of the SARS-CoV-2 Omicron variant sub lineage BQ.1 in the EU/EEA. 2022;7.

25. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature. juill 2020;583(7816):459-68.

26. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0215548.htm>

27. CT-15378\_NIVAQUINE\_PIS\_RI\_Avis2\_CT15378.pdf [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15378\\_NIVAQUINE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15378.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15378_NIVAQUINE_PIS_RI_Avis2_CT15378.pdf)

28. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=P01BA01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=P01BA01)

29. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=P01BA02](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=P01BA02)

30. Ho TC, Wang YH, Chen YL, Tsai WC, Lee CH, Chuang KP, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine: Efficacy in the Treatment of the COVID-19. Pathogens [Internet]. févr 2021 [cité 3 nov 2022];10(2):217. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/2/217>

31. Résumé des caractéristiques du produit - NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65130778&typedoc=R>

32. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0215548.htm>

33. Coronavirus : vers une sortie de crise ? [Internet]. 2020 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=8L6ehRif-v8>

34. L'azithromycine ou le colosse au pied d'argile contre la Covid-19 | Dur à Avaler [Internet]. 2021 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.dur-aval.com/azithromycine-antibiotique-colosse-au-pied-dargile-contre-la-covid-19/>

35. Plusieurs médecins alertent contre un protocole anti-Covid-19 « criminel » inventé par un collectif médical [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2021/02/05/plusieurs-medecins-alertent-contre-un-protocole-anti-covid-19-criminel\\_6068945\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2021/02/05/plusieurs-medecins-alertent-contre-un-protocole-anti-covid-19-criminel_6068945_4355770.html)

36. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271872.htm>

37. Actualité - Chloroquine, hydroxychloroquine et troubles neuropsychiatriques (mise à jour du RCP et de la notice patients) - Retour d'information sur le PRAC de décembre 2020 - ANSM [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/chloroquine-hydroxychloroquine-et-troubles-neuropsychiatriques-mise-a-jour-du-rcp-et-de-la-notice-patients-retour-dinformation-sur-le->

prac-de-decembre-2020

38. hydroxy-chloroquine-et-covid-19.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/coronavirus/documents/hydroxy-chloroquine-et-covid-19.pdf>
39. randomiser - Définition du mot - Dictionnaire Orthodidacte [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.orthodidacte.com/article/definition-randomiser>
40. Hamm BS, Rosenthal LJ. Psychiatric Aspects of Chloroquine and Hydroxychloroquine Treatment in the Wake of Coronavirus Disease-2019: Psychopharmacological Interactions and Neuropsychiatric Sequelae. *Psychosomatics* [Internet]. 1 nov 2020 [cité 2 avr 2023];61(6):597-606. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033318220302097>
41. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 9 mars 2020 [cité 13 janv 2022];ciaa237. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
42. Huang M, Li M, Xiao F, Pang P, Liang J, Tang T, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Natl Sci Rev* [Internet]. 28 mai 2020 [cité 3 nov 2022];7(9):1428-36. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313782/>
43. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature*. sept 2020;585(7826):584-7.
44. hydroxy-chloroquine-et-covid-19.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/coronavirus/documents/hydroxy-chloroquine-et-covid-19.pdf>
45. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj>
46. Byakika-Kibwika P, Sekaggya-Wiltshire C, Semakula JR, Nakibuuka J, Musaaazi J, Kayima J, et al. Safety and efficacy of hydroxychloroquine for treatment of non-severe COVID-19 among adults in Uganda: a randomized open label phase II clinical trial. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2021 [cité 3 nov 2022];21(1):1218. Disponible sur: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06897-9>
47. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulo M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2021;27(1):19-27.
48. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Díaz Martinez JP, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *The BMJ* [Internet]. 30 juill 2020 [cité 3 nov 2022];370:m2980. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7390912/>

49. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, van't Hooft J, Abd-Elsalam S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun* [Internet]. 15 avr 2021 [cité 3 nov 2022];12:2349. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8050319/>
50. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 19 nov 2020 [cité 3 nov 2022];383(21):2030-40. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022926>
51. Consortium WS trial, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results [Internet]. medRxiv; 2020 [cité 3 nov 2022]. p. 2020.10.15.20209817. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
52. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA* [Internet]. 1 déc 2020 [cité 3 nov 2022];324(21):1-12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7653542/>
53. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 23 sept 2020 [cité 3 nov 2022];7(10):ofaa446. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543602/>
54. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Ann Intern Med* [Internet]. 16 juill 2020 [cité 3 nov 2022];M20-4207. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384270/>
55. Dubée V, Roy PM, Vielle B, Parot-Schinkel E, Blanchet O, Darsonval A, et al. Hydroxychloroquine in mild-to-moderate coronavirus disease 2019: a placebo-controlled double blind trial. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. août 2021 [cité 3 nov 2022];27(8):1124-30. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8015393/>
56. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 14 mai 2020 [cité 3 nov 2022];369:m1849. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
57. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 16 juill 2020 [cité 3 nov 2022];ciaa1009. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454406/>
58. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 23 juill 2020 [cité 3 nov 2022];NEJMoa2019014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397242/>

59. Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A, Kvale D, Olsen IC, Rueegg CS, et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun* [Internet]. 20 oct 2020 [cité 3 nov 2022];11(1):5284. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19056-6>
60. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 3 juin 2020 [cité 3 nov 2022];NEJMoa2016638. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289276/>
61. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers. *JAMA Intern Med* [Internet]. févr 2021 [cité 3 nov 2022];181(2):1-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7527945/>
62. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* [Internet]. 23 juin 2020 [cité 3 nov 2022];323(24):2493-502. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215635/>
63. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med* [Internet]. 18 déc 2020 [cité 3 nov 2022];1(1):114-127.e3. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666634020300064>
64. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* [Internet]. juin 2020 [cité 3 nov 2022];50(4):384. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195369/>
65. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 1 juill 2020 [cité 3 nov 2022];56(1):105949. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>
66. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. avr 2020 [cité 3 nov 2022];34:101663. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151271/>
67. Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020 [cité 3 nov 2022];36:101791. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315163/>
68. Actualité - L'ANSM publie sa décision sur la demande d'une RTU pour

l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la maladie COVID-19 - ANSM [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-sa-decision-sur-la-demande-dune-rtu-pour-lhydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19>

69. Swissmedic 2019 © Copyright. DHPC – Hydroxychloroquine [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-care-professional-communications/dhpc-hydroxychloroquin.html>

70. Actualité - COVID-19 : l'ANSM souhaite suspendre par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients - ANSM [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-lansm-souhaite-suspendre-par-precaution-les-essais-cliniques-evaluant-lhydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-des-patients>

71. Commissioner O of the. Hydroxychloroquine or Chloroquine for COVID-19: Drug Safety Communication - FDA Cautions Against Use Outside of the Hospital Setting or a Clinical Trial Due to Risk of Heart Rhythm Problems. FDA [Internet]. 9 sept 2020 [cité 3 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-drug-safety-communication-fda-cautions-against-use>

72. NIH halts clinical trial of hydroxychloroquine [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2020 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>

73. Research C for DE and. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. FDA [Internet]. 26 juin 2020 [cité 3 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

74. Government of Canada HC. Chloroquine and hydroxychloroquine can have serious side effects. These drugs should be used only under the supervision of a physician. - Recalls, advisories and safety alerts – Canada.ca [Internet]. Government of Canada, Health Canada, Communications and Public Affairs Branch; 2021 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/chloroquine-and-hydroxychloroquine-can-have-serious-side-effects-these-drugs-should-be>

75. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/jD7N3E>

76. Racagni G, Cirino G, Bonanno G, Brunello N, Danesi R, Luca AD, et al. Società Italiana di Farmacologia. 2(467):12.

77. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>

78. EMA. COVID-19: reminder of the risks chloroquine and hydroxychloroquine [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risks-chloroquine->

## hydroxychloroquine

79. azithromycine-et-covid-19.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/azithromycine-et-covid-19.pdf>
80. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 [Internet]. 2020 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=ydcrROJFEU0>
81. PubChem. AZITHROMYCIN [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/440786606>
82. Iannetta M, Ippolito G, Nicastri E. Azithromycin Shows Anti-Zika Virus Activity in Human Glial Cells. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 24 août 2017 [cité 4 nov 2022];61(9):e01152-17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571307/>
83. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0288987.htm>
84. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235752.htm>
85. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sindi AA, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis* [Internet]. avr 2019 [cité 4 nov 2022];81:184-90. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110878/>
86. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodriguez OM, Leege E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels, and recurrent wheezing in infants with RSV bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. mai 2015 [cité 4 nov 2022];135(5):1171-1178.e1. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426225/>
87. Lee N, Wong CK, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY, et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial. *Antiviral Res* [Internet]. 1 août 2017 [cité 4 nov 2022];144:48-56. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354217301419>
88. Lee N, Wong CK, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY, et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults admitted to hospital with influenza: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 1 déc 2017 [cité 4 nov 2022];390:S2. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)33140-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)33140-9/fulltext)
89. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 2020 [cité 4 nov 2022];396(10256):959-67. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836431/>

90. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm* [Internet]. sept 2020 [cité 4 nov 2022];17(9):1472-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211688/>
91. ivermectine-et-covid-19.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/coronavirus/documents/ivermectine-et-covid-19.pdf>
92. Ivermectine : alternative thérapeutique raisonnable contre le SARS-CoV-2 ? [Internet]. 2021 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=bUGRrc9mQ8M>
93. PubChem. Ivermectin B1a [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6321424>
94. PubChem. Ivermectin B1b [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6321425>
95. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. juill 2020;393(7):1153-6.
96. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 2020 [cité 4 nov 2022];73(9):593-602. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290143/>
97. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214575.htm>
98. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *Int J Sci* [Internet]. 9 oct 2020 [cité 4 nov 2022];9(09):31-5. Disponible sur: <https://www.ijsciences.com/pub/article/2378>
99. Galan LEB, Santos NMD, Asato MS, Araújo JV, de Lima Moreira A, Araújo AMM, et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathog Glob Health*. juin 2021;115(4):235-42.
100. Alam MT, Murshed R, Gomes PF, Masud ZM, Saber S, Chaklader MA, et al. Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka – An Observational Study. *Eur J Med Health Sci* [Internet]. 15 déc 2020 [cité 4 nov 2022];2(6). Disponible sur: <https://www.ejmed.org/index.php/ejmed/article/view/599>
101. Chaccour C, Casellas A, Matteo ABD, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 févr 2021 [cité 4 nov 2022];32. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30464-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30464-8/fulltext)
102. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al.



Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. *JAMA* [Internet]. 13 avr 2021 [cité 4 nov 2022];325(14):1426-35. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7934083/>

103. Podder: Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://c19ivm.org/podder.html>

104. Khan MdSI, Khan MdSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, et al. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. *Arch Bronconeumol* [Internet]. déc 2020 [cité 4 nov 2022];56(12):828-30. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7837160/>

105. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest*. janv 2021;159(1):85-92.

106. Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H, Soriano A, Hurtado JC, Subirà C, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS ONE* [Internet]. 11 nov 2020 [cité 4 nov 2022];15(11):e0242184. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7657540/>

107. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial [Internet]. 2020 [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com>

108. Mahmud R, Rahman MM, Alam I, Ahmed KGU, Kabir AKMH, Sayeed SKJB, et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *J Int Med Res*. mai 2021;49(5):3000605211013550.

109. Soto-Becerra P, Culquichicón C, Hurtado-Roca Y, Araujo-Castillo RV. Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru [Internet]. medRxiv; 2020 [cité 4 nov 2022]. p. 2020.10.06.20208066. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.06.20208066v3>

110. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial) | medRxiv [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20145979v1>

111. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF, et al. Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial [Internet]. Rochester, NY; 2020 [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3714649>

112. Okumuş: Evaluation of the Effectiveness and Safety of Adding Ivermectin to Treatment in Severe COVID-19 Patients [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://c19ivm.org/okumus.html>

113. Héctor C, Roberto H, Eugenia FM. Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID 19 [Internet]. medRxiv;

2020 [cité 4 nov 2022]. p. 2020.09.10.20191619. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.10.20191619v1>

114. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 oct [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.26.20219345>

115. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. [Internet]. 2020 [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com>

116. Beltran Gonzalez JL, González Gámez M, Mendoza Enciso EA, Esparza Maldonado RJ, Hernández Palacios D, Dueñas Campos S, et al. Efficacy and Safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in Patients with Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. Infect Dis Rep [Internet]. avr 2022 [cité 4 nov 2022];14(2):160-8. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2036-7449/14/2/20>

117. Ivermectin [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ivermectin/>

118. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 - drug treatments not recommended outside of clinical trials [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6686>

119. if-ppih-covid-19-sag-ivermectin-in-treatment-and-prevention-rapid-review.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/ppih/if-ppih-covid-19-sag-ivermectin-in-treatment-and-prevention-rapid-review.pdf>

120. #. L'ivermectine, nouveau traitement « miracle » contre la Covid-19, vraiment ? [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2021 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/livermectine-nouveau-traitement-miracle-contre-la-covid-19-vraiment/42011/>

121. Commissioner O of the. Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. FDA [Internet]. 13 janv 2022 [cité 3 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>

122. PubChem. Clarithromycin [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/84029>

123. COVID19 : le rôle du choc cytokinique et les premières pistes thérapeutiques [Internet]. VIDAL. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24612-covid-19-le-role-du-choc-cytokinique-et-les-premieres-pistes-therapeutiques.html>

124. Orage de cytokines : quand le système immunitaire s'emballe | Pour la Science [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sr/covid-19/orage-de-cytokines-quand-le-systeme-immunitaire-s-emballe-4033.php>

125. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-

Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*. sept 2020;80(13):1267-92.

126. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224236.htm>

127. Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf MI, Romero CS, Mikolajewska A, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 oct 2021;10:CD015025.

128. Takemori N, Ooi HK, Imai G, Saio M. Diverse effects of clarithromycin and proposal of its clinical application for treating COVID-19 as a repurposing drug. *Trop Biomed*. 1 sept 2021;38(3):343-52.

129. Tsiakos K, Tsakiris A, Tsibris G, Voutsinas PM, Panagopoulos P, Kosmidou M, et al. Early Start of Oral Clarithromycin Is Associated with Better Outcome in COVID-19 of Moderate Severity: The ACHIEVE Open-Label Single-Arm Trial. *Infect Dis Ther* [Internet]. déc 2021 [cité 4 nov 2022];10(4):2333-51. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8345236/>

130. PubChem. Doxycycline [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54671203>

131. Cyclines, beaucoup de résistances, mais des indications stables, et de nouvelles propriétés intéressantes [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: [http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero\\_etudiant=&numero\\_resume=463](http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=463)

132. Malek AE, Granwehr BP, Kontoyiannis DP. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. *IDCases* [Internet]. 6 juin 2020 [cité 4 nov 2022];21:e00864. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298522/>

133. Résumé des caractéristiques du produit - DOXYCYCLINE ARROW 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67164569&typedoc=R>

134. Gendrot M, Andreani J, Jardot P, Hutter S, Delandre O, Boxberger M, et al. In Vitro Antiviral Activity of Doxycycline against SARS-CoV-2. *Molecules* [Internet]. 31 oct 2020 [cité 4 nov 2022];25(21):5064. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7663271/>

135. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* [Internet]. févr 2021 [cité 4 nov 2022];103:214-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709596/>

136. Zhang C, Jin H, Wen YF, Yin G. Efficacy of COVID-19 Treatments: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Public Health* [Internet]. 28 sept 2021 [cité 4 nov 2022];9:729559. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8506153/>

137. PubChem. Aspirin [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2244>

138. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/content/download/179507/2346415/version/1/file/20200710\\_C\\_OVID\\_AINS\\_Expertise-Pharmacovigilance.pdf](https://archiveansm.integra.fr/content/download/179507/2346415/version/1/file/20200710_C_OVID_AINS_Expertise-Pharmacovigilance.pdf)

139. Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - ANSM [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves>

140. ains-et-covid-19.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/ains-et-covid-19.pdf>

141. Glatthaar-Saalmüller B, Mair KH, Saalmüller A. Antiviral activity of aspirin against RNA viruses of the respiratory tract—an in vitro study. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. janv 2017 [cité 5 nov 2022];11(1):85-92. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5155651/>

142. Mazur I, Wurzer WJ, Ehrhardt C, Pleschka S, Puthavathana P, Silberzahn T, et al. Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus propagation via its NF-kappaB-inhibiting activity. *Cell Microbiol.* juill 2007;9(7):1683-94.

143. Anti-Influenza Viral Activity of Aspirin in Cell Culture. *N Engl J Med* [Internet]. 22 sept 1988 [cité 5 nov 2022];319(12):797-797. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/nejm198809223191218>

144. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M. Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19 ? *Drugs* [Internet]. 2020 [cité 5 nov 2022];80(14):1383-96. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7376326/>

145. 337\_ASPIRINE\_BD.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.revuebiologiemedicale.fr/images/Biologie\\_et\\_histoire/337\\_ASPIRINE\\_BD.pdf](https://www.revuebiologiemedicale.fr/images/Biologie_et_histoire/337_ASPIRINE_BD.pdf)

146. Résumé des caractéristiques du produit - KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64755969&typedoc=R>

147. Résumé des caractéristiques du produit - ASPIRINE DU RHÔNE 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68799614&typedoc=R>

148. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 8 janv 2022 [cité 5 nov 2022];399(10320):143-51. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8598213/>

149. Bradbury CA, Lawler PR, Stanworth SJ, McVerry BJ, McQuilten Z, Higgins AM, et al. Effect of Antiplatelet Therapy on Survival and Organ Support-Free Days in Critically Ill

- Patients With COVID-19. JAMA [Internet]. 5 avr 2022 [cité 5 nov 2022];327(13):1247-59. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8941448/>
150. corticosteroides-et-covid-19.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/corticosteroides-et-covid-19.pdf>
151. L'OMS ajoute à ses orientations cliniques des recommandations sur l'utilisation des corticostéroïdes [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>
152. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* mars 2020;8(3):267-76.
153. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 févr 2021;384(8):693-704.
154. Kolditz M, Dellweg D, Geerdes-Fenge H, Lepper PM, Schaberg T, Ewig S, et al. [Treatment with Dexamethasone in Patients with COVID-19 - A Position Paper of the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumol Stuttg Ger.* août 2020;74(8):493-5.
155. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 6 oct 2020;324(13):1330-41.
156. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 6 oct 2020;324(13):1307-16.
157. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr.* avr 2021;133(7-8):303-11.
158. PubChem. Dextromethorphan [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5360696>
159. Enkirch T, Sauber S, Anderson DE, Gan ES, Kenanov D, Maurer-Stroh S, et al. Identification and in vivo Efficacy Assessment of Approved Orally Bioavailable Human Host Protein-Targeting Drugs With Broad Anti-influenza A Activity. *Front Immunol* [Internet]. 5 juin 2019 [cité 5 nov 2022];10:1097. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563844/>
160. RCP - FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique - 63405058 - BDM ANSM [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/#!/rcp-63405058-4>

161. Sarkar I, Sen A. In silico screening predicts common cold drug Dextromethorphan along with Prednisolone and Dexamethasone can be effective against novel Coronavirus disease (COVID-19). *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. [cité 5 nov 2022];1-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7754926/>
162. Pandey P, Prasad K, Prakash A, Kumar V. Insights into the biased activity of dextromethorphan and haloperidol towards SARS-CoV-2 NSP6: in silico binding mechanistic analysis. *J Mol Med Berl Ger* [Internet]. 2020 [cité 5 nov 2022];98(12):1659-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7509052/>
163. Recommandations HBPM et fondaparinux (traitement par) [Internet]. VIDAL. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hbpm-et-fondaparinux-traitement-par-1534.html>
164. Recommandation d'utilisation des HBPM et du fondaparinux du 28 Janvier 2021. [Internet]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspace20210128\\_covrecthractdu.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspace20210128_covrecthractdu.pdf)
165. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S, et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 3 août 2020 [cité 5 nov 2022];9(8):2489. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463975/>
166. Tritschler T, Mathieu ME, Skeith L, Rodger M, Middeldorp S, Brighton T, et al. Anticoagulant interventions in hospitalized patients with COVID-19: A scoping review of randomized controlled trials and call for international collaboration. *J Thromb Haemost JTH*. nov 2020;18(11):2958-67.
167. colchicine-et-covid-19.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/colchicine-et-covid-19.pdf>
168. PubChem. Colchicine [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6167>
169. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278160.htm>
170. Sandhu T, Tieng A, Chilimuri S, Franchin G. A Case Control Study to Evaluate the Impact of Colchicine on Patients Admitted to the Hospital with Moderate to Severe COVID-19 Infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale* [Internet]. 27 oct 2020 [cité 5 nov 2022];2020:8865954. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7588830/>
171. Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G, et al. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med*. 14 sept 2020;9(9):E2961.
172. Pinzón MA, Cardona Arango D, Betancur JF, Ortiz S, Holguín H, Arias Arias C, et al. Clinical outcome of patients with COVID-19 Pneumonia treated with corticosteroids and

colchicine in Colombia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 14 sept 2021 [cité 5 nov 2022];20:66. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8438650/>

173. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis* [Internet]. oct 2020 [cité 5 nov 2022];79(10):1286-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7509521/>

174. Lopes: Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://c19early.org/lopes.html>

175. Salehzadeh: The Impact of Colchicine on COVID-19 patients: A Clinical Trial Study [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://c19early.org/salehzadeh.html>

176. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 1 juin 2020;3(6):e2013136.

177. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0313931.htm>

178. zinc-et-covid-19.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/zinc-et-covid-19.pdf>

179. RCP - RUBOZINC 15 mg, gélule - 63270308 - BDM ANSM [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/rcp-63270308-1#!rcp-64843675-4>

180. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. “Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study”. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. oct 2020 [cité 20 nov 2022];203:105751. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076020302764>

181. SPF. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l’Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007) [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/statut-en-vitamine-d-de-la-population-adulte-en-france-l-etude-nationale-nutrition-sante-enns-2006-20073>

182. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess Winch Engl*. janv 2019;23(2):1-44.

183. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. mai 2021;9(5):276-92.

184. Mok: Calcitriol, the active form of vitamin D, is a promising candidate for COVID-19 prophylaxis [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://c19early.org/mok.html>
185. Salle B. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bull Académie Natl Médecine* [Internet]. avr 2012 [cité 5 nov 2022];196(4-5):1011-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407919317613>
186. Neale RE, Baxter C, Romero BD, McLeod DSA, English DR, Armstrong BK, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* févr 2022;10(2):120-8.
187. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J* [Internet]. 1 févr 2022 [cité 5 nov 2022];98(1156):87-90. Disponible sur: <https://pmj.bmj.com/content/98/1156/87>
188. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. “Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study”. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 1 oct 2020 [cité 5 nov 2022];203:105751. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076020302764>
189. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLOS ONE* [Internet]. 17 sept 2020 [cité 5 nov 2022];15(9):e0239252. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239252>
190. D’Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* [Internet]. mai 2020 [cité 5 nov 2022];12(5):1359. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1359>
191. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep* [Internet]. 19 nov 2020 [cité 5 nov 2022];10(1):20191. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77093-z>
192. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients.* 10 sept 2020;12(9):E2757.
193. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2020 [cité 5 nov 2022];93(4):508-11. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cen.14276>
194. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 1 juill 2020 [cité 5 nov 2022];14(4):561-5. Disponible sur:

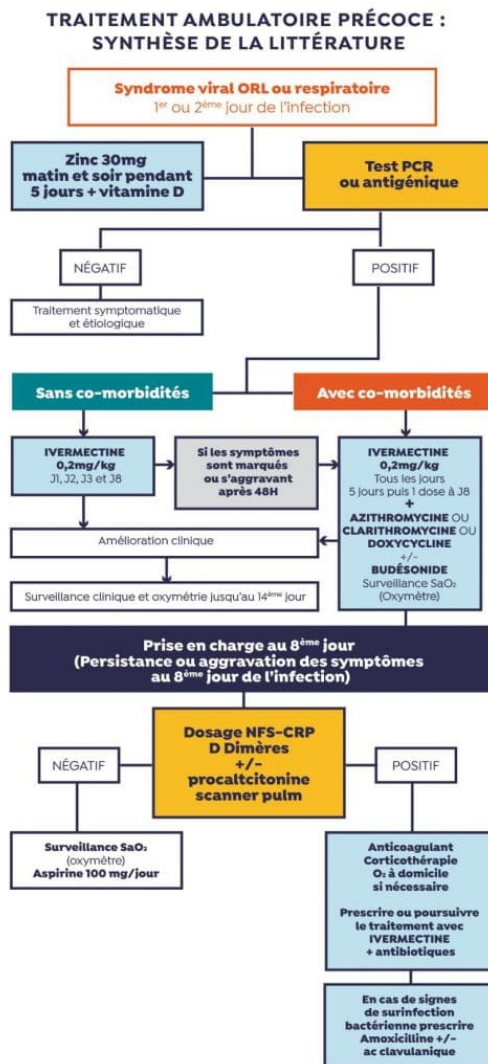


<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120301156>

195. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open* [Internet]. 3 sept 2020 [cité 5 nov 2022];3(9):e2019722. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>

## VIII. Annexe :

### 1. Annexe sur les traitements alternatifs proposés en ligne



Ci-dessus, arbre décisionnel qui est toujours en ligne sur le site « ReInfoCovid » au 15/10/2022 : <https://reinfocovid.fr/science/prise-en-charge-ambulatoire-du-covid-19/>

## 2. Annexe sur la Chloroquine :

	Fréquemment	Rarement	Très rarement	Exceptionnelle ment	Autre fréquence
<b>Troubles digestifs</b>	Possibilité d'intolérance gastro-intestinale modérée incluant nausées, vomissements (cédant généralement, lors de la poursuite du traitement), diarrhées.				
<b>Atteintes hépatiques :</b>			Élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive.		
<b>Atteintes hématologiques :</b>				Modifications de la formule sanguine à type de neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.	
<b>Atteintes psychiatriques :</b>		Troubles psychiatriques : agitation,			

		anxiété, agressivité, troubles du sommeil, confusion, hallucination.			
<b>Atteintes du système nerveux :</b>	Céphalées et étourdissements.	Rarement et aux doses élevées : neuropathies (polynévrites).	Convulsions.		
<b>Atteintes visuelles :</b>	Troubles de l'accommodation, vision floue.	Rarement : et lors de traitement prolongé : opacités cornéennes (régressant à l'arrêt du traitement).		Rétinopathie. A ce jour, d'exceptionnels cas de rétinopathies, liées à l'accumulation de chloroquine et pouvant conduire à des lésions irréversibles de la macula, ont été décrits chez des patients présentant une pathologie rhumatologique ou dermatologique et recevant un traitement au long cours et à doses élevées de chloroquine (plus de 4 mg/kg/jour).	
<b>Atteintes auditives :</b>			Acouphènes, surdité.		

<b>Atteintes de la peau et des annexes :</b>	Réactions allergiques ou anaphylactoïdes (urticaire, œdème de Quincke), éruption cutanée, prurit.	Troubles de la pigmentation (pigmentation ardoisée des ongles et des muqueuses); exacerbation d'un psoriasis (régressant à l'arrêt du traitement), alopecie.		Dermite exfoliatrice, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité .	
<b>Atteintes musculaires :</b>		Rarement et aux doses élevées : myopathie.			
<b>Atteintes cardiovasculaires :</b>				Exceptionnellement des cardiomyopathies ont été décrites après administration de doses cumulées très élevées de chloroquine chez des sujets atteints d'une maladie systémique.	Troubles du rythme aux doses élevées.

### 3. Annexe sur l'Hydroxychloroquine :

	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ et $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ et $< 1/100$ )	Rarement ( $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$ )	Très rarement ( $< 1/10\ 000$ )	Fréquence indéterminée (Ne peut pas être estimé)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleur abdominale, nausées.	- Diarrhées, vomissements. - Ces symptômes disparaissent généralement dès la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement.				
<b>Effets oculaires</b>		Une vision floue due à des troubles de l'accommodation peut survenir. Elle est dose dépendante.	Des modifications au niveau de la cornée (œdème, dépôts cornéens) ont été rapportées. Soient-elles sont asymptomatiques, soit elles provoquent			Des cas de maculopathies et de dégénérescence maculaire ont été rapportés et peuvent être irréversibles

des perturbations telles que des halos ou une photophobie. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

o Des rétinopathies avec des anomalies de la pigmentation rétinienne et du champ visuel (incluant l'amputation du champ visuel) ont été rapportées et imposent l'arrêt immédiat du traitement.

Les formes précoces des atteintes rétiniennes semblent être réversibles à l'arrêt de l'hydroxychloroquine. Ces atteintes rétiniennes

			<p>peuvent être asymptomatiques au début ou peuvent se manifester par la survenue de scotomes à type d'anneau paracentral et péricentral ou des scotomes temporaux et de visions anormales des couleurs. Il existe cependant un risque de progression de cette atteinte même après l'arrêt du traitement.</p>			
<p><b>Effets cutanéomuqueux</b></p>		<p>Prurit, éruption cutanée.</p>	<p>Modification ardoisée de la pigmentation de la peau ou des muqueuses, décoloration des cheveux, alopecie. Ces anomalies disparaissent généralement après l'arrêt</p>			<p>□ Éruptions bulleuses incluant l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, et le syndrome de Lyell, syndrome</p>



			du traitement.			d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome), photosensibilité, dermite exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).*
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>						Des myopathies ont été rapportées conduisant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes de muscles proximaux. Ces myopathies peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).
<b>Affections cardiaques</b>						Cardiomyopathie qui peut mener à une insuffisance cardiaque d'évolution

						<p>fatale dans certains cas (voir rubriques 4.4 et 4.9). Une toxicité chronique doit être recherchée quand des troubles de la conduction (bloc de branche / bloc auriculo-ventriculaire) ou une hypertrophie ventriculaire sont diagnostiqués (voir rubrique 4.4). L'arrêt du médicament peut conduire à la guérison.</p>
<p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></p>						<p>Aplasie médullaire (voir rubrique 4.4), anémies, anémies aplasiques, agranulocytoses, leuco</p>

						neutropénies et des thrombocytopénies.
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Vertiges, acouphènes.			Surdité.
<b>Troubles du système nerveux</b>		Céphalées.				Convulsions, neuropathie périphérique : diminution des réflexes ostéotendineux, et anomalies de la conduction nerveuse, troubles extrapyramidaires tels que dystonie, dyskinésie et tremblements (voir rubrique 4.4).
<b>Troubles psychiatriques</b>			Nervosité.			Psychose.
<b>Affections hépatobiliaires</b>			Anomalies des tests de la fonction hépatique.			Hépatite fulminante.
<b>Affections du système immunitaire</b>						Urticaire, angio�d�me et bronchospasme.

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Anorexie.				Hypoglycémie.**
---	--	-----------	--	--	--	-----------------

\* La PEAG est à distinguer du psoriasis, bien que PLAQUENIL puisse provoquer une aggravation de psoriasis. La PEAG peut être associée à de la fièvre et une hyperleucocytose. L'issue est généralement favorable après arrêt du traitement.

\*\* Possibilité de crise aiguë de porphyrie chez les sujets atteints de porphyrie intermittente ou d'hémolyse aiguë chez les porteurs d'un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase. »

#### 4. Annexe sur l'Azithromycine :

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée
<b>Infections et infestations</b>			Candidose Infection vaginale Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Pharyngite Gastro-entérite Trouble respiratoire Rhinite Candidose buccale		Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Leucopénie Neutropénie Éosinophilie		Thrombocytopénie Anémie hémolytique
<b>Affections du système immunitaire</b>			Angio-œdème Hypersensibilité		Réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Anorexie		
<b>Affections psychiatriques</b>			Nervosité Insomnie	Agitation	Agressivité Anxiété Délire Hallucination
<b>Affections du système nerveux</b>		Céphalée	Sensation vertigineuse Somnolence Dysgueusie Paresthésie		Syncope, convulsion Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice Anosmie Agueusie Parosmie

					Myasthénie (voir rubrique 4.4)
<b>Affections oculaires</b>			Troubles visuels		
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Troubles de l'oreille Vertiges		Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes
<b>Affections cardiaques</b>			Palpitations		Torsades de pointes Arythmie dont tachycardie ventriculaire Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)
<b>Affections vasculaires</b>			Bouffée de chaleur		Hypotension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Dyspnée épistaxis		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée	Vomissements Douleur abdominale Nausées	Constipation Flatulence Dyspepsie Gastrite Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche �ructation Ulcération buccale Ptyalisme		Pancréatite Décoloration de la langue
<b>Affections hépatobiliaires</b>				Anomalie de la fonction hépatique Ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort) Hépatite fulminante Nécrose hépatique (voir rubrique 4.4)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			Rash Prurit Urticaire Dermatite S�cheresse cutanée Hyperhidrose	Réaction de photosensibilité	Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique érythème multiforme
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			Ost�oarthrite Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Dysurie Douleur rénale		Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle
<b>Affections des organes de</b>			Métrorragie Trouble testiculaire		

<b>reproduction et du sein</b>					
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			<p>Œdème Asthénie Malaise Fatigue Œdème du visage Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique</p>		
<b>Investigations</b>		<p>Diminution de la numération lymphocytaire Augmentation de la numération des éosinophiles Diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang Basophiles augmentés Monocytes augmentés Neutrophiles augmentés</p>	<p>Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de la bilirubinémie Augmentation de l'urémie Augmentation de la créatininémie Concentration anormale de potassium dans le sang Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang Augmentation des chlorures Augmentation du glucose Augmentation des plaquettes Diminution de l'hématocrite Augmentation des bicarbonates Taux de sodium anormal</p>		
<b>Lésions et intoxications</b>			Complication post-procédure		

## 5. Annexe sur l'Ivermectine :

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage. Réduire les doses ou arrêter le traitement.			
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			Troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement.		Très rares cas de rhabdomyolyse
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Leucopénie, neutropénie, thrombopénie		De très rares cas de pancytopénies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'induire une toxicité médullaire
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				Urticaire et éruptions morbilliformes.	
<b>Troubles des organes de la reproduction et du sein</b>					Exceptionnel : azoospermie, réversible à l'arrêt du traitement.

## 6. Annexe : Le questionnaire

COVID-19 - Questionnaire sur les pratiques des Pharmaciens du Grand-Est vis-à-vis des prescriptions.

**Chers futurs confrères,**

**Dans le cadre de la préparation de ma thèse de fin d'études, j'ai décidé d'orienter mes travaux sur les traitements « expérimentaux » du COVID prescrits hors AMM depuis Mars 2020.**

**Les données seront traitées de façon anonymes et sans jugement, en essayant d'identifier les critères de décision au moment de la dispensation (ou de non-dispensation).**

**Je vous remercie par avance pour votre aide, vos réponses sincères et rapides sans lesquelles mes travaux ne pourront aboutir.**

\* 1. Quel est le code postal de l'officine ?

\* 2. Quel rôle avez-vous dans l'officine dans laquelle vous exercez actuellement ?

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Pharmacien remplaçant

\* 3. Combien de Pharmaciens exercent dans l'officine ?

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- Supérieur ou égal à 7

\* 4. Comment classeriez-vous géographiquement votre officine ?

- Rurale
- Semi-rurale
- Zone d'activité commerciale
- Péri-urbaine
- Urbaine



\* 5. Depuis Mars 2020 : Vous a t-on déjà présenté des prescriptions hors AMM dans le traitement du COVID ?

- Oui
- Je ne sais pas
- Non, pas du tout
- Je pense que oui (pas indiqué comme tel, mais je l'ai soupçonné à posteriori)

6. Depuis Mars 2020, à combien de prescriptions cela correspond-il ?

- Plus d'une par jour
- Une par jour
- Une par semaine
- Une par mois
- Moins d'une par mois

7. Le 15 Septembre, les Professeurs Raoult, Costagliola et Yazdanpanah ont été entendus par le sénat (notamment sur la prescription hors AMM dans les traitements du COVID), avez vous constaté une modification de la fréquence de présentation de telles ordonnances ?

- Oui, j'ai remarqué une augmentation de celle-ci
- Oui, j'ai remarqué une diminution de celle-ci
- Non, j'en ai toujours eu autant

8. Quelles molécules avez-vous vu être prescrites pour tenter de guérir un patient COVID positif ?

- Hydroxychloroquine
- Azithromycine
- Clarithromycine
- Ivermectine
- Doxycycline
- Aspirine
- Corticostéroïdes per os
- Corticostéroïdes inhalés
- Dextrométhorphane
- HBPM
- Colchicine
- Autres (merci de préciser)

9. Ces prescriptions sont-elles rédigées sur des ordonnances, de façon réglementaire ?  
(Traitement hors AMM indiqué comme tel et nécessitant le règlement de ce dernier par le patient)

- Oui, toujours
- Majoritairement oui
- Majoritairement non
- Non, jamais

10. Avez-vous déjà délivré des traitements hors AMM dans cette indication ?

- Oui, sur des ordonnances réglementaires et en faisant payer la partie hors AMM au patient
- Oui, sur des ordonnances non réglementaires, je n'ai su qu'après que c'était pour le COVID
- Oui, sur des ordonnances sans mention de hors AMM en facturant la totalité à la sécurité sociale
- Je ne sais pas, j'ai déjà eu des doutes
- Non

11. Pourquoi ?

- Manque d'alternative
- Dernières études prometteuses sur le sujet
- Convictions personnelles
- Autre (veuillez préciser)

12. Avez-vous refusé la délivrance d'au moins l'une de ces prescriptions ?

- Oui, toutes
- Oui, certaines
- Non, aucune

13. Pour quelle(s) raison(s)

- Pour une balance bénéfice/risque jugée non-satisfaisante
- Pour des raisons réglementaires
- Manque d'études ou d'efficacité connues
- Parce que le patient a refusé de régler le traitement hors AMM
- Convictions personnelles
- Autre(s) (veuillez préciser)

14. Voulez vous être tenu(e) informé(e) une fois ce questionnaire traité ?

Si oui, merci de renseigner votre adresse mail.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 03/03/2023

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : GRANDMAIRE Anthony.

Sujet : Les traitements expérimentaux contre le COVID-19,  
prescription hors AMM - Conduite à tenir et tenue à l'officine.Jury :Président : Raphaël Duval, Enseignant-chercheur.  
Directeur : Luc Ferrari, Enseignant-chercheur.

Juges :

Anna Zielinska, Mcf en philosophie morale, juridique et  
politique à l'université de lorraine.  
Amélie Gall Balaud, Pharmacien.

Vu,

Directeur de thèse : Luc Ferrari,  
visa de validation le 24/01/2023.Président de jury : Raphaël Duval,  
visa de validation le 24/01/2023.Réfèrent des thèses d'exercice,  
visa de validation le 24/01/2023.

Vu et approuvé,

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,**Pr. Raphaël DUVAL**Nancy, le 24.01.23  
  


Vu,

La Présidente de l'Université de Lorraine,

**Hélène BOULANGER**Nancy, le  
  


N° d'enregistrement : 12857 C

N° d'identification :

**TITRE**

**Les traitements expérimentaux contre le COVID-19,  
prescription hors AMM - Conduite à tenir et tenue à  
l'officine.**

Thèse soutenue le 03 Mars 2023

Par Anthony GRANDMAIRE

**RESUME :**

Qui aurait pu imaginer que la fin de l'année 2020 allait plonger le monde dans un cauchemar... Un mystérieux virus venant de Chine plus précisément d'une ville, WUHAN inconnue par la plupart des habitants de la planète, allait bouleverser l'ordre économique, social et pire, devenir une pandémie mondiale causant des millions de malades, plus de 150 000 morts en France et plus de 6 500 000 à l'échelle mondiale.

Des médicaments jusqu'alors quasi inconnus du grand public sont au cœur de toutes les attentions, Chloroquine, Hydroxychloroquine, Azithromycine, Ivermectine, en outre deviennent les stars de toutes les conversations et débats sur les chaînes télévisées, influençant de manière significative les individus dans leur relation avec les médecins dans le cadre d'une prescription. Le grand public influencé par les médias réclame alors à leurs médecins les molécules plébiscitées par la presse...

Devant la méconnaissance de la maladie, de l'absence de traitement reconnu, tout simplement par conviction ou d'envie d'agir, mais aussi sans aucun doute devant l'insistance des patients, des médecins ont prescrit des traitements hors AMM.

Cette étude se base sur un questionnaire de 14 questions transmis par l'ordre des Pharmaciens du Grand Est à environ 1600 officines. 92 Pharmaciens ont répondu à cette demande soit un taux de réponse de 5.74 %

L'analyse des réponses a été étudiée selon le rôle du pharmacien, selon la taille de l'officine, son implantation géographique, selon le nombre de dispensations hors AMM réalisé, selon les molécules prescrites et selon l'influence possible des médias sur les professionnels de santé.

Les résultats sont contrastés, la majorité des réponses proviennent de pharmaciens titulaires, travaillant essentiellement dans de petites officines, 3 à 4 pharmaciens, pour la moitié en milieu rural et l'autre moitié en zone urbaine. 90 % reconnaissent avoir été confrontés à des prescriptions hors AMM dans le cadre du traitement du COVID-19 (pour 23 % au moins 1 fois par semaine, 17 % une fois par mois et 58 % moins d'une fois par mois). D'après les résultats obtenus, cette demande est plus significative dans les milieux urbains que ruraux. La médiatisation pour ne pas dire la starisation de professionnels du secteur médical comme le Docteur Raoult a eu une influence sur les comportements plus marquée en zone urbaine que rurale.

Le pharmacien délivre en bout de chaîne, sa responsabilité est engagée, il doit refuser la dispensation s'il juge qu'elle présente un risque pour le patient. L'objet de cette thèse est de mettre en éclairage, le rôle et les décisions prises par les pharmaciens dans la délivrance de prescriptions hors AMM.

**MOTS CLES :** Covid-19, traitements hors AMM, hors AMM, traitement expérimentaux, AMM, Coronavirus

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Luc FERRARI, Enseignant - Chercheur	IJL UMR 7198 CNRS-UL	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 — Sciences fondamentales

3 — Médicament

5 - Biologie

2 — Hygiène/Environnement

4 — Alimentation — Nutrition

6 — Pratique professionnelle