



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Infection à SARS-CoV-2 : connaissances au 15 avril 2021



SARS-CoV-2 infection: Available data on 15th April 2021

D. Basille^{a,b}, C. Andrejak^{a,b,*}

^a Service de pneumologie, CHU d'Amiens-Picardie, Amiens, France

^b Université de Picardie Jules-Verne, UR 4294 AGIR, Amiens, France

Reçu le 18 février 2021 ; accepté le 25 avril 2021

Disponible sur Internet le 30 avril 2021

MOTS CLÉS

SARS-CoV-2 ;
Traitement ;
Corticoïdes ;
Facteurs de risque ;
COVID-19

Résumé

Introduction. — Depuis janvier 2020, date à laquelle sont apparus les premiers cas d'infections à SARS-CoV-2, les pneumologues sont au cœur de la crise et doivent gérer la COVID-19.

État des connaissances. — De nombreuses molécules ont été évaluées ou sont encore en cours d'évaluation, à ce jour, comme traitement spécifique de cette infection. Néanmoins, à la date du 15 avril 2021, le seul traitement recommandé en pratique courante est le « *standard of care* », c'est-à-dire la prise en charge symptomatique de l'infection à SARS-CoV-2. Cette revue présente l'état des connaissances au 15 avril 2021 sur la COVID-19 en phase aiguë (données virologiques, immunologiques, épidémiologique et thérapeutique).

Perspectives. — De très nombreux essais cliniques sont actuellement en cours. Il est important de proposer aux patients de participer à des essais cliniques, mais également de structurer la recherche pour mener les études à leur terme.

Conclusion. — La prise en charge actuelle repose sur l'oxygénothérapie, la thromboprophylaxie, et dans certains cas, la corticothérapie. Aucun traitement à visée antiviral n'est, à ce jour, recommandé. Ces données sont en permanente évolution.

© 2021 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : andrejak.claire@chu-amiens.fr (C. Andrejak).

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
Treatment;
Corticosteroids;
Risk factors;
COVID-19.

Summary

Introduction. — Since January 2020, when the first cases of SARS-CoV-2 infection were diagnosed in France, pulmonologists have been at the heart of the crisis and should be responsible for the management of acute COVID-19 (and any possible sequelae)

Background. — Many drugs have been evaluated or are currently under evaluation as possible specific treatment for SARS-CoV-2. Nevertheless, as of April 15, 2021, the only recommended treatment in current practice is the “standard of care”, i.e. the symptomatic management of infection with SARS-CoV-2. This review presents the state of knowledge on COVID-19 in the acute phase (virological, immunological, epidemiological and therapeutic data) available on 15th April, 2021.

Outlook. — A large number of clinical trials are currently ongoing. It is important to propose to patients the opportunity to participate in clinical trials and to structure the research in order to complete the studies.

Conclusion. — Current management is based on oxygen therapy, thromboprophylaxis and in some cases corticosteroids. No antiviral therapy is currently recommended. These data are constantly evolving.

© 2021 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'épidémie de SARS-CoV-2 a été responsable de 5 339 920 cas et de 101 597 décès en France, entre janvier 2020 et la mi-avril 2021, selon Santé Publique France. Les pneumologues sont depuis cette date au cœur de la crise. La revue présentée ci-dessous a pour objectif de refaire le point sur la COVID-19, que ce soit sur le plan viral, immunologique ou thérapeutique. Ces données sont le reflet des connaissances disponibles à la date du 15 avril 2021.

État des connaissances**Virologie**

Le SARS-CoV-2 fait partie des β coronavirus. Les deux autres coronavirus, connus jusque-là, étaient le SARS-CoV et le Mers-CoV. Comme le SARS-CoV et le Mers-CoV, le SARS-CoV-2 a, a priori, émergé à partir d'une chauve-souris. Il est possible (même si pour l'instant ce n'est pas validé) qu'il y ait eu un hôte intermédiaire. Comme pour le SARS-CoV, l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 est le récepteur utilisé pour l'attachement du virus aux cellules-hôtes. Il est nécessaire que les cellules co-expriment le récepteur ACE-2 et une protéase transmembranaire à sérine. Cette co-expression existe au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures, de l'épithélium intestinal et conjonctival [1]. Ces coronavirus sont des virus enveloppés, avec plusieurs types de protéines (protéine S, qui est l'épitope des anticorps neutralisants, protéine N (nucléoprotéine), les protéines d'enveloppe M et E). L'une des cibles de la RT-PCR est située sur le gène de l'enveloppe E.

En effet, le diagnostic virologique est basé sur la RT-PCR (*Reverse Transcriptase-PolyChain Reaction*) quantitative, qui évalue le nombre de cycles nécessaire de PCR à partir duquel un signal fluorescent est détecté. Ainsi, plus la charge virale est importante, plus le nombre de cycle nécessaire pour avoir un signal est faible. Cette technique nécessite au minimum 3 à 4 h pour obtenir une réaction. Il faut en général au moins 1000 copies par mL pour obtenir un signal. Différents types de prélèvements peuvent être utilisés, et le choix est surtout dépendant de la phase à laquelle se situe le patient. Ainsi, si le patient est en phase précoce, il faut privilégier les prélèvements nasopharyngés obtenus par écouvillonnage profond du nez. Lorsque le patient est au stade pneumonique, il existe un risque de faux négatif (autour de 30 % selon les études) et, en cas de test PCR nasopharyngé négatif, il est conseillé de réaliser des prélèvements profonds : crachat induit, aspirations trachéales ou lavage broncho-alvéolaire (LBA) [2].

Une deuxième technique d'amplification génique semi-quantitative a été mise en place, la RT-LAMP, qui utilise l'amplification isotherme (*loop-mediated isothermal amplification*). Elle ne nécessite pas d'extraction d'ADN, ce qui explique que son résultat peut être obtenu en moins d'une heure. Elle a également l'avantage de pouvoir être délocalisée. Elle peut être utilisée au niveau salivaire ou nasopharyngé. Elle a, par contre, une sensibilité qui est inférieure à celle de la RT-PCR et doit plutôt être utilisée chez des patients symptomatiques.

Plusieurs points sont à connaître. Tout d'abord, la sensibilité de la RT-PCR et de la RT-LAMP n'est pas de 100 %. Les faux négatifs peuvent être liés soit à une charge virale trop faible, soit à une mauvaise technique de réalisation.

Ensuite, la présence de génome viral dans un prélèvement ne signifie pas le caractère infectieux de ce dernier. Ainsi, les prélèvements peuvent rester positifs

longtemps, sans pour autant que le patient reste contagieux. L'isolement du virus en culture (technique non réalisée en routine) diminue après la première semaine. La durée moyenne de positivité de la PCR varie d'une étude à l'autre. Sur une cohorte de 851 patients, elle oscillait en moyenne entre 17,3 et 22,7 jours [3]. Enfin, même si la PCR au niveau des selles peut être positive, la culture virale est toujours négative.

Enfin, les tests antigéniques sont proposés, compte tenu de leur rapidité à donner des résultats (entre 15 et 30 minutes selon le test utilisé). La spécificité de ces tests est excellente, et la sensibilité oscille entre 86 et 97 %. La valeur prédictive positive et négative varie selon la probabilité clinique d'infection (donc selon le fait que le patient soit symptomatique ou non). Il faut également prendre en compte dans l'interprétation le caractère symptomatique ou non du patient [4]. L'HAS recommande leur utilisation dans les 4 jours suivants le début des symptômes. En cas de négativité, il est important, en particulier chez le patient à risque, de compléter par un test RT-PCR. Par contre, si le test est positif, il n'est pas nécessaire de confirmer ce résultat par RT-PCR. Les tests antigéniques ne doivent pas être utilisés chez les cas-contacts asymptomatiques. Enfin, les tests antigéniques peuvent être proposés chez les asymptomatiques, non cas-contact dans le cadre d'opérations de dépistage à large échelle ciblant des populations au sein desquelles le risque d'infection est plus important qu'en population générale, l'objectif étant de débusquer les clusters[5].

Immunologie

Il existe comme pour toute infection plusieurs types d'immunité. L'immunité innée est la plus précoce, et apparaît dans les 24 à 48 h après le contagement. Les données la concernant dans l'infection à SARS-CoV-2 sont encore limitées. Elle est ensuite suivie par l'immunité humorale, évaluée par le dosage des anticorps et l'immunité cellulaire. L'étude de Long et al. [6] s'intéressait à cette immunité humorale et évaluait la cinétique de la charge virale et du taux anticorps entre personnes infectées par le SARS-CoV-2, symptomatiques et asymptomatiques. Aucune différence de charge virale n'était retrouvée à la phase aiguë. Par contre, la médiane de durée de positivité était plus importante chez les asymptomatiques. En termes d'anticorps, le taux d'IgG à la phase aiguë, comme à la phase de convalescence, était significativement plus important chez les patients symptomatiques, même si dans les 2 cas, la cinétique était identique avec une diminution du taux d'IgG entre la phase aiguë et la phase de convalescence. La durée de positivité des anticorps n'est aujourd'hui pas clairement connue. Néanmoins, dans l'étude de Röltgen, la majorité des patients n'avaient plus d'IgM et d'IgA à 12 semaines, avec un déclin plus lent des IgG [7]. L'évaluation de l'immunité humorale est actuellement basée en routine sur les tests sérologiques. La majorité des tests sérologiques est basée sur la détection des anticorps (Ac) vis-à-vis de la protéine externe Spike (S) et de la protéine interne N (nucléoprotéine).

La majorité des travaux se focalise sur l'immunité humorale ; néanmoins, il y a de plus en plus d'arguments pour un rôle important des cellules T [8]. Sekine et al. ont mené

une caractérisation extensive de l'immunité cellulaire T chez des patients ayant une infection à SARS-CoV-2 de sévérité différente [9]. Ils ont mis en évidence des cellules T mémoires chez la majorité des patients convalescents, y compris des patients asymptomatiques et chez les patients ayant une réponse indétectable en termes d'anticorps. De manière intéressante, également, des cellules T mémoires ont été détectées chez des individus sains, séronégatifs, contacts de proches infectés (93 % des « exposés asymptomatiques » avaient une réponse T alors que 60 % seulement étaient séropositifs).

À noter qu'il y a de nombreux « case reports » de ré-infection ont été décrits. La prévalence de ces ré-infections, comme les facteurs de risque ou la physiopathologie n'est pas connue aujourd'hui.

Facteurs de risque

L'étude de Williamson, publiée dans *Nature*, s'est intéressée aux facteurs de risque de mortalité chez les patients hospitalisés pour infection à COVID-19 [10]. Comme cela est maintenant bien connu, l'âge (risque multiplié par 20 par exemple pour les plus de 80 ans en comparaison à la tranche 50–59 ans), le sexe masculin (*hazard ratio* [HR] 1,59), l'insuffisance rénale (en particulier lorsque la clairance est inférieure à 30 mL/min, HR 2,56), toute forme d'immunodépression, les maladies hépatiques, les maladies neurologiques et le diabète déséquilibré (HR 1,95) apparaissent comme facteurs de risque de mortalité. En ce qui concerne les différentes formes d'immunodépression, il était notable que dans le cadre des cancers solides, le risque était maximal pour les patients ayant été récemment diagnostiqués (moins d'un an avant la date de l'infection à COVID-19 [HR 1,72], probablement du fait de la lourdeur du traitement à la phase initiale), alors que pour les hémopathies, le risque apparaissait important pendant toute la prise en charge, y compris au-delà de cinq ans après le diagnostic (HR 2,80 si hémopathie datant de moins de 1 an, HR 1,61 si hémopathie datant de plus de 5 ans). Dans cette étude, les pathologies respiratoires chroniques (malheureusement sans détail sur le type de pathologie inclus dans ce groupe) et l'asthme (en cas d'utilisation récente d'une corticothérapie systémique) apparaissent comme facteurs de risque avec des HR respectivement de 1,63 et 1,13. Contrairement à ce qui était attendu dans les premières études disponibles, l'hypertension artérielle n'apparaissait pas comme un facteur de risque de mortalité des infections à COVID-19 (HR 0,89). Enfin, l'obésité, dans cette méta-analyse, correspondait, comme cela a été décrit dès les premières études, à un facteur de risque de mortalité (ce qui n'est pas le cas dans d'autres pneumonies virales), avec un HR de 1,92 pour un index de masse corporelle (IMC) entre 35 et 40 et de 1,41 pour un IMC > 40.

Formes cliniques

Histoire naturelle

L'histoire naturelle de la COVID-19 est maintenant relativement claire [11]. La première phase de la maladie est principalement virale. En effet, pendant la période d'incubation, le virus se multiplie, d'abord dans les voies

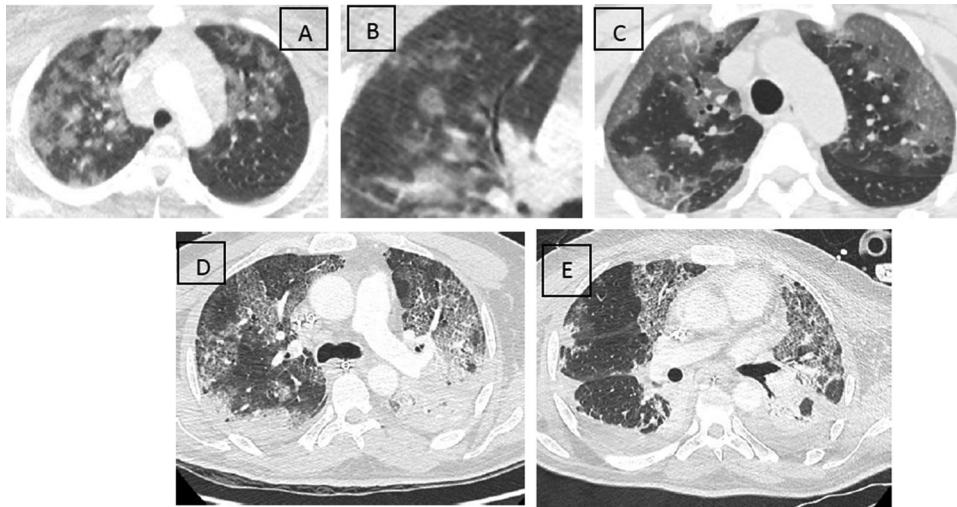


Figure 1. Différents présentations radiologiques. A. Verre dépoli étendu. B. Lésion nodulaire. C. Atteinte sous pleurale. D et E. Aggravation radiologique.

aériennes supérieures, puis dans les voies aériennes inférieures, et se lie à sa cible par le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II [12]. Pendant cette période, on peut retrouver les symptômes cliniques classiques des viroses à type de fièvre, éventuellement de toux sèche. Si un bilan biologique est réalisé, on note fréquemment une lymphopénie. Néanmoins, un certain nombre de patients sont totalement asymptomatiques.

L'excrétion virale au niveau des voies respiratoires hautes est assez précoce et peut précéder la phase symptomatique de 48 heures. Elle est souvent maximale au début des symptômes. C'est à cette période que la transmission est majeure chez les patients symptomatiques comme chez les patients asymptomatiques. Le diagnostic est basé à ce stade sur la RT-PCR.

La phase 2 correspond à une phase de réplication pulmonaire avec une inflammation au niveau des bronches et du poumon. C'est à ce moment-là que peuvent apparaître la dyspnée avec ou sans hypoxémie et les anomalies radiologiques (en particulier les opacités en verre dépoli, qui ne se sont pas uniquement retrouvées chez les patients symptomatiques mais également chez les patients asymptomatiques).

La 3^e phase est une phase hyperinflammatoire, avec des signes d'inflammation systémique secondaire à un orage cytokinique, où peuvent apparaître une détresse respiratoire aiguë, un choc, une myocardite et/ou une vasoplégie. C'est également à ce stade que le risque thromboembolique est majeur. Ces signes cliniques s'accompagnent d'une élévation des marqueurs inflammatoires, notamment de la CRP, des LDH, de l'interleukine-6, des D-dimères, et de la ferritine [13].

Sur le plan radiologique (Fig. 1), on retrouve généralement du verre dépoli avec une possibilité d'extension multilobaire, et parfois des condensation [14]. L'évolution dans un second temps peut se faire vers le SDRA atypique [15,16]. En effet, la forme classique de l'infection à COVID-19 correspond plutôt à une faible élastance, du verre dépoli, des inégalités ventilation-perfusion avec hypoxémie réfractaire, et pas d'effet du recrutement. Il est possible d'avoir

des formes très condensées, avec des images liées à de la surinfection. Dans ce cas, le tableau se rapprochera de celui du SDRA classique avec la possibilité sur le plan thérapeutique de faire du recrutement et donc une efficacité du décubitus ventral.

Les phases 2 et 3 ne sont pas systématiques.

Selon, les études, on estime que 40 % des patients vont être dyspnéiques. Parmi eux, la moitié aura une forme sévère (forme pneumonique [75 %] et SDRA [25 %]) [17][18]. Ces données sont amenées à évoluer, car nous ne savons pas pour le moment si, selon le variant, le risque d'évolution vers une forme sévère est variable ou non. Plusieurs études sont en cours pour évaluer le risque, notamment d'évolution défavorable des patients ayant une infection avec un variant britannique.

Manifestations extrarespiratoires

Des manifestations variées sont également possibles en association ou à la place de la symptomatologie respiratoire.

On peut avoir, par exemple, des manifestations digestives plutôt à type de nausées vomissements et de diarrhée (dans 10 à 16 % dans les données de patients hospitalisés)[19]. À noter que la détection de génome de SARS-CoV-2 est possible dans les selles par RT PCR, mais avec une culture qui, pour l'instant, a toujours été négative[20].

Les manifestations neurologiques sont plus ou moins fréquentes selon les études avec une symptomatologie variée. La fréquence de chacune des manifestations est difficile à obtenir, compte tenu du caractère rétrospectif des études et des critères d'inclusion des patients. Il peut y avoir des signes dits « centraux » avec céphalées, vertiges, convulsions et accident vasculaire cérébral, et des signes « périphériques » au premier rang desquelles on retrouve l'anosmie, l'agueusie et beaucoup plus rarement des troubles de la vision ou une atteinte musculaire (confirmée par une élévation des CPK). Ont été également décrits des syndromes de Guillain-Barré (cas rapportés). Les encéphalopathies semblent, quant à elles, plutôt associées au sepsis et non liées à la gravité pulmonaire[21–23]

Sur le plan cardiovasculaire, des infarctus du myocarde ont été décrits[24]. Il est difficile aujourd'hui de savoir s'ils ont été favorisés par l'infection virale directement ou, par exemple, par l'inflammation et l'hypercoagulabilité. Des myocardites ont été clairement décrites et surviendraient au maximum dans 25 % des cas des patients de réanimation[24,25]. Sont également retrouvés des troubles du rythme et des morts subites[26]. La prévalence de ces complications n'est pas claire, tout en sachant qu'une part iatrogène est probable[27]. En effet, certains médicaments utilisés au début de la pandémie allongeaient l'espace QT. Enfin, il est souvent difficile de savoir si ces symptômes correspondent à une nouvelle maladie ou à l'exacerbation d'une pathologie préexistante connue ou non.

L'atteinte rénale a une prévalence inconnue mais semble quand même relativement fréquente[28]. La protéinurie est la principale anomalie retrouvée, jusqu'à 40 % selon les séries. On peut également avoir une hématurie, une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min. La majorité des études retrouve une association claire entre l'apparition d'une atteinte rénale et la sévérité de la maladie à COVID-19 [29]. Il est donc important de réaliser une bandelette urinaire systématique chez tout patient hospitalisé pour infection à COVID-19.

Des manifestations liées à une hypercoagulabilité sont régulièrement retrouvées lors des infections à COVID-19 [30]. Cette hypercoagulabilité est surtout constatée en phase inflammatoire. Elle peut être favorisée : 1) par les facteurs de risque des patients (cancer, thrombophilie, obésité...); 2) par l'immobilité de ces derniers pendant l'infection virale; 3) par l'hyperinflammation associée généralement à des lésions vasculaires et/ou endothéliales. La thrombocytose, souvent décrite chez les patients hospitalisés associée à une activation plaquettaire, ainsi qu'à la suppression de la fibrinolyse naturelle, sont également des facteurs favorisant les thrombus. Dans ces conditions, il faut absolument garder en tête lors de l'aggravation clinique d'un patient la possibilité d'un accident thromboembolique, y compris chez les patients sous thromboprophylaxie. Dans une méta-analyse incluant 7178 patients, l'incidence « pooled » des accidents thromboemboliques était de 14,7 %, avec les chiffres les plus importants chez les patients de réanimation (23,4 %) [31].

Les autres manifestations cliniques sont plus rares et/ou moins graves. Les manifestations cutanées correspondent plus à des lésions à distance (engelures) qu'à des lésions retrouvées pendant l'infection aiguë. Les manifestations O.R.L. sont dominées par l'anosmie et la dysgueusie [32]. La physiopathologie semble correspondre à une atteinte mixte des cellules épithéliales olfactive, des neurones et du neuro-épithélium. Ces manifestations sont de durées extrêmement variables et peuvent se prolonger très longtemps après l'infection aiguë. Il n'y a pas de lien qui a été réalisé entre la présence de ces manifestations et la gravité du tableau. Par contre, ces manifestations orientent beaucoup vers une infection à SARS-CoV-2 devant un tableau viral classique.

Des symptômes persistants, plusieurs semaines à plusieurs mois après les premiers symptômes, ont été décrits chez un certain nombre de patients ayant fait une infection à COVID-19, quelle que soit leur gravité initiale. Le terme « *COVID-long* » a été proposé dans la littérature pour

décrire ces manifestations. La HAS propose, en l'absence de données physiopathologiques et épidémiologiques précises, d'utiliser la notion plus large de symptômes prolongés suite à une infection par la COVID-19. Ces symptômes sont variés : dyspnée persistante avec syndrome d'hyperventilation, douleurs/oppression thoraciques, anosmie, troubles neurologiques (troubles de mémoire, de l'attention, absences...), arthralgies... L'incidence et la physiopathologie de ces manifestations sont inconnues.

Traitement

Plusieurs molécules ont été utilisées et testées au sein d'essais cliniques pour évaluer leur efficacité dans l'infection à SARS-CoV-2. Entre mars 2020 et janvier 2021, 215 études ont été retrouvées sur www.clinicaltrials.gov pour la France.

À l'heure actuelle, le seul traitement ayant réellement fait ses preuves aujourd'hui et actuellement recommandé correspond au « *standard of care* ».

« *Standard of care* »

Oxygénothérapie

Le GAVO2 a proposé des recommandations d'utilisation de l'oxygénothérapie, de la pression positive continue, de la ventilation non invasive, de l'oxygénothérapie à haut débit, et de l'éventuelle ventilation invasive [33]. L'oxygène doit être utilisé en cas de pneumopathie grave à SARS-CoV-2 dès que la SpO₂ est inférieure à 94 %. Il n'existe pas d'études randomisées ou non randomisées sur l'utilisation de l'oxygène chez les malades atteints de SARS-CoV-2. La prise en charge est donc basée sur une surveillance rapprochée, notamment de la gazométrie artérielle et/ou de la saturation en oxygène. En effet, les patients stables au début peuvent soudainement devenir instables. De plus, il peut y avoir une discordance entre fréquence respiratoire et saturation. Ces patients peuvent donc être faussement rassurants. La saturation cible est entre 92 % et 96 % (entre 88 % et 92 % chez le patient BPCO). Ainsi, une fréquence respiratoire à 30 cycles/min ou plus, et/ou la nécessité d'un débit d'oxygène supérieur à 6 L/min, pour maintenir une SpO₂ à 92 %, nécessitent l'appel du réanimateur et la discussion d'autres modalités d'oxygénation, ainsi que du lieu de poursuite de la prise en charge. Les options possibles sont le masque à réserve, la pression positive continue, la ventilation non invasive et surtout l'oxygénothérapie à haut débit. Ces solutions ne s'envisagent qu'après avoir alerté le réanimateur, en l'absence d'indication urgente d'intubation, ou en solution d'attente en cas de non-disponibilité de ventilation invasive. Le risque d'aérosolisation pour le personnel ne doit pas être oublié. Toutes les précautions doivent être prises (filtres, circuit double branche pour la VNI et masque FFP2 pour le personnel). Ce risque d'aérosolisation existe pour la VNI en fonction du montage du circuit, en cas de nébulisation ou lorsque le débit d'oxygène est supérieur ou égal à 6 L/min. Un guide pratique est proposé par le GAVO2, groupe de travail de la SPLF[33]. Il propose également des montages de VNI limitant l'aérosolisation des personnels de santé.

Il peut également être proposé du « positionnement ». Plusieurs études de cohorte retrouvent un probable intérêt

du décubitus ventral chez le patient hypoxémique non intubé [34–37]. Une étude comparative non randomisée (choix de la prise en charge [décubitus ventral « DV »] ou non, laissé au libre choix du clinicien en charge du patient) [38] ne retrouve pas de différence entre oxygénothérapie haut débit avec ou sans décubitus ventral. Dans le groupe DV, le délai avant l'intubation tendait à être plus long que dans le groupe sans DV, mais sans différence de mortalité. Ainsi, compte tenu de l'absence d'étude randomisée, même si le bénéfice du DV n'est actuellement pas démontré chez le patient hypoxémique non intubé, celui-ci pourrait éviter certaines intubations et, en tout cas, ne semble pas exposer le patient à « un retard d'intubation associé à une augmentation de la morbi-mortalité ». Il peut donc être proposé au patient, s'il le supporte de faire « du positionnement », c'est-à-dire de varier les positions, avec des périodes en DV.

Anticoagulation

Le risque thrombotique est extrêmement élevé dans le cadre de l'infection à COVID-19 essentiellement en phase inflammatoire. Classiquement, les HBPM et le fondaparinux sont recommandés, car ils réduisent de manière significative le risque thromboembolique et la mortalité [39,40].

Une méta-analyse de 11 études de cohorte sur 1981 patients retrouvait 24 % d'incidents thromboemboliques, malgré une thromboprophylaxie à doses classiques [41]. Ces incidents survenaient majoritairement en réanimation. Compte tenu de ces résultats, la question de la posologie de cette thromboprophylaxie a été discutée. Certains groupes de travail ont fait des recommandations de prophylaxie à doses augmentées voir à dose curative. Plus de 20 essais cliniques randomisés ont été mis en place pour évaluer la dose à utiliser. Un certain nombre d'entre eux ont été arrêtés pour excès de risque hémorragique notamment lors de l'utilisation d'une anticoagulation à dose curative. À partir de l'ensemble de ces données, le Haut conseil de santé publique a proposé l'utilisation de l'énoxaparine à dose « classique » pour des patients à faible risque hémorragique, de l'énoxaparine à posologie augmentée si l'Index de masse corporel est supérieur à 40 kg/m² chez les patients hospitalisés en service conventionnel (majoration à 6000 unités/jour en une fois). Il a été proposé pour la réanimation l'utilisation de l'énoxaparine à la dose de 4000 unités 2 × par jour (voire 6000 unités 2 × par jour si l'IMC > 40 kg/m²). Pour les patients ayant une insuffisance rénale sévère avec une clairance entre 15 et 30 mL/min, il a été proposé la possibilité d'utiliser de l'énoxaparine à 2000 UI une fois par jour à la place de l'héparine non fractionnée. Dans ces cas-là, il est important de vérifier l'anti-Xa.

Des doses curatives sont parfois proposées et discutées au cas par cas en cas de thromboses itératives de cathéter ou de circuit d'épuration extrarénale.

La durée classiquement proposée est de 7 à 10 jours mais elle peut être augmentée à 4 à 6 semaines correspondant à la durée d'hospitalisation chez les patients ayant eu des formes graves. Il n'y a aucune place pour les anticoagulants par voie orale dans la thromboprophylaxie de l'infection à SARS-CoV-2.

Place des antibiotiques et ou des antifongiques

Les co-infections bactériennes sont très rares dans les pneumopathies à COVID-19. Deux études prospectives, incluant 989 et 1705 patients, ont retrouvé respectivement

3,1 et 3,5 % de co-infections bactériennes [42,43]. Des co-infections virales sont possibles avec le rhinovirus/entérovirus, le virus respiratoire syncytial, la grippe ou les autres coronavirus [44,45]. En phase initiale, l'utilisation des antibiotiques doit donc être pragmatique, et finalement assez superposable à celle utilisée lors des épidémies grippales. En cas de tableau évocateur d'infection respiratoire haute ou basse, la prise en charge en termes d'antibiothérapie est identique à celle hors période épidémique, en dehors de la réalisation de la RT-PCR. Lorsque la RT-PCR est positive, il n'y a normalement pas d'indication à poursuivre une antibiothérapie en l'absence de foyer infectieux bactérien prouvé. Cette attitude est la même en ambulatoire ou en hospitalisation conventionnelle (en dehors d'un bilan microbiologique plus poussé en hospitalisation). La prise en charge en réanimation est différente, compte tenu d'un risque de surinfection bactérienne, et de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. À noter l'existence de co-infections fongiques, notamment à des cas d'aspergillose pulmonaire, associée à la résection d'un SARS-CoV-2 en réanimation, chez les patients ayant une ventilation invasive. Les critères de définition de ces co-infections fongiques sont les mêmes que ceux des co-infections fongiques de la grippe.

Corticothérapie

Les corticoïdes sont connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antifibrotiques. Ils peuvent avoir un rôle dans la suppression de l'inflammation pulmonaire, en particulier dans les stades avancés de l'infection à SARS-CoV-2. Il existe également une régulation négative de la transcription des cytokines pro-inflammatoire à faible dose, empêchant en conséquence une pancytopenie prolongée. Dans ce cadre, plusieurs études ont été débutées pour évaluer différents types de corticoïdes : la méthyl-prednisolone, l'hémisuccinate d'hydrocortisone et la dexaméthasone.

L'étude Recovery [46] est à la base de la fréquente prescription actuelle de la dexaméthasone dans l'infection COVID-19. La publication de l'analyse intermédiaire a, par ailleurs, entraîné la suspension de toutes les autres études alors en cours. Elle compare la prise en charge standard seule à la prise en charge standard associée à la dexaméthasone 6 mg/jour pendant une durée de 1 à 10 jours chez les patients hospitalisés. A été retrouvée une réduction du nombre de décès d'un tiers chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive, d'1/5 chez les patients oxygénorequérants sans ventilation mécanique invasive. Aucun effet significatif n'a été retrouvé chez les patients non oxygénodépendants, avec même un possible sur-risque pour cette catégorie de patients. Enfin, l'effet observé n'était significatif que chez les patients traités plus de 7 jours après le début des signes, au moment où les dommages liés à l'inflammation pulmonaire sont susceptibles d'être plus fréquents et la maladie purement virale au second plan. Une méta-analyse a été secondairement réalisée, incluant 7 études, dont l'étude Recovery. La mortalité était moindre dans le groupe corticoïdes, avec de nouveau un meilleur pronostic avec la dexaméthasone. Néanmoins, cette méta-analyse est fortement influencée par le poids de Recovery. La publication des résultats définitifs n'est toujours pas disponible à ce jour.

La place de la corticothérapie (en tout cas, sa durée optimale, ainsi que la posologie, ou le type de corticoïdes le plus adapté) n'est pas encore connue. L'utilisation de corticoïdes stéroïdiens à action prolongée de type dexaméthasone est pour le moment proposée uniquement chez les patients oxygénérequérant, à la dose de 6 mg/jour.

Si on se base sur la durée proposée par Recovery, la durée maximale devrait être de 10 jours. Néanmoins, certains cliniciens ont constaté des rechutes à l'arrêt.

La prescription de cette corticothérapie doit donc être individualisée, en attendant des données complémentaires et la publication des résultats définitifs de Recovery.

Molécules à visée antivirale

L'une des premières molécules à avoir été au centre des interrogations est l'hydroxychloroquine, associée ou non à l'azithromycine. L'activité antivirale de l'hydroxychloroquine a été retrouvée pour un certain nombre de virus comme certains entérovirus, le coronavirus C43 ou la grippe, les données disponibles étant essentiellement des données *in vivo* sur modèle animale [47–50].

De très nombreuses études ont été réalisées pour évaluer l'intérêt de l'hydroxychloroquine, à la fois comme traitement curatif de l'infection à COVID-19 [51–58], mais également en pré- et en postexposition [56,59–62]. Malheureusement, beaucoup de ses études ne sont pas méthodologiques fiables. On retrouve néanmoins 12 essais randomisés. Aucun de ces essais ne mettent en évidence d'argument en faveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine seule ou en association à l'azithromycine dans la prise en charge des infections à COVID-19, que ce soit à visée curative, ou pré- et postexposition. D'autre part, il faut garder en tête que ce traitement n'est pas anodin avec de nombreux cas rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance (majoritairement des effets cardiaques avec, par exemple, des troubles du rythme ventriculaire, des arrêts cardiaques, souvent associés à un allongement de l'espace QT).

Devant l'absence d'argument pour une efficacité et la présence d'arguments pour une toxicité notamment cardiaques chez les patients ayant une infection à COVID-19, le traitement par hydroxychloroquine n'est pas recommandé dans la prise en charge des infections à COVID-19.

Le lopinavir/ritonavir, médicament bien connu dans le traitement de l'infection à VIH, avait été utilisé au début de la pandémie. Plusieurs essais cliniques étaient peu convaincants. L'essai RECOVERY réalisé sur 5000 patients n'a mis en évidence aucune différence et a fait arrêter tous les essais utilisant cette association [63,64].

Enfin, le Remdésivir a été évalué dans plusieurs essais [62–66]. Il ressort de ces études qu'il n'y a aucun intérêt du Remdésivir en phase tardive, c'est-à-dire au-delà du délai de 10 jours après le début des symptômes. Le niveau de preuve est globalement faible en termes de bénéfice. Il n'y a pas de recommandation d'utilisation actuellement du Remdésivir hors essai clinique.

D'autres types de thérapeutiques ont été évaluées « à visée antivirale », comme le plasma de convalescent, anticorps monoclonaux neutralisants, les immunoglobulines polyvalentes, l'interféron de type I...

Plusieurs essais ont également été menés avec le plasma de convalescents [67–69]. Les différents essais disponibles n'ont pas utilisé les mêmes protocoles d'utilisation de ces plasmas avec, par exemple, des délais de prescription différents, parfois long, entre le début de l'infection et l'administration. D'autre part, la posologie et le volume perfusé étaient différents d'un essai à l'autre. La plupart de ces essais ne mettaient pas en évidence de bénéfice chez les patients recevant du plasma de convalescent. À noter qu'un essai chinois, sur 63 patients inclus sur les 200 prévus, retrouvait un bénéfice uniquement chez les patients avec un pronostic vital engagé. Certains auteurs soulèvent un intérêt potentiel chez les patients ayant une déplétion lymphocytes B [70]. La prescription de l'administration des plasmas de convalescent doit être donc réalisée uniquement dans le cadre d'essais cliniques. Il peut être discuté hors essai clinique dans le cadre du PUT fixé par l'ANSM, en particulier chez les patients immunodéprimés d'hématologie, ayant reçu du Rituximab. Les dossiers doivent être discutés en RCP nationale. Il est à noter que l'absence de séroconversion associée à une détection virale persistante est un indice de son intérêt.

Il faut néanmoins garder en tête que cette perfusion de plasma convalescent pourrait favoriser l'émergence de nouveaux variants.

Molécules à visée « anti-inflammatoire »

En ce qui concerne le Tocilizumab, cinq essais randomisés sont disponibles. Les populations étudiées sont variables d'un essai à l'autre. Certains n'incluent que des patients oxygéné-requérant et excluent notamment les patients ayant une ventilation non invasive ou une ventilation mécanique invasive. Ces études sont de niveau de preuve faible et sont non conclusive. Elles ne permettent pas de dégager un bénéfice dans un sous-groupe. Il n'y a donc pas actuellement de recommandations d'utilisation hors essai thérapeutique [71–77]. Les données de l'étude RECOVERY [78], non encore publiées (uniquement disponibles sur MedRxiv), seraient en faveur d'une mortalité moindre des patients dans le groupe Tocilizumab, en particulier s'ils ont déjà une corticothérapie. Une fois publiées, ces données devraient modifier les recommandations du HCSP d'utilisation de cette molécule. Certains centres, comme l'AP-HP, l'ont inclus dans leurs recommandations, avec des critères très précis (reprenant essentiellement les critères d'inclusion de RECOVERY).

D'autres molécules à visée anti-inflammatoires ont été ou sont en cours d'évaluation, comme les immunomodulateurs (Sarilumab [anti IL6], Siltuximab [anti IL6]).

Autres molécules et conclusion sur les thérapeutiques

De nombreuses molécules ont été ou sont en cours d'évaluation (les cellules mésenchymateuses dans le SDRA, ivermectine, les IEC et ARA-2, les statines, vitamine D...). De nouvelles molécules sont régulièrement évaluées tout ou moins chez l'animal dans le cadre de l'infection à COVID-19. Il reste donc fondamental d'inclure les patients dans les essais cliniques.

Prévention des formes sévères

Des anticorps monoclonaux ont obtenu une ATU. Néanmoins, les données préliminaires étant encore limitées actuellement, la place de ces anticorps ne sera pas abordée ici.

Vaccination

L'immunité de groupe est atteinte lorsque le pourcentage de la population immunisée est de $1 - 1/R_0$ (R_0 = taux de reproduction virale). Elle est ainsi obtenue pour la diphtérie ($R_0 = 5$) lorsque la population immunisée est de 80 %, ou 90 % pour la rougeole ($R_0 = 90$ à 95 %). Si on considère que le R_0 du SARS-CoV-2 est à 2, le seuil pour atteindre l'immunité de groupe est de 50 % et avec un R_0 de 3 à 67 %. Pour le moment, l'immunité acquise via l'infection n'atteint pas ces seuils d'où l'importance de la vaccination. Cette vaccination cible essentiellement la protéine S.

Différents vaccins sont en cours d'étude ou déjà disponibles dans le commerce. De nombreuses inconnues persistent. Cette vaccination, compte tenu des données actuelles, ne doit pas faire abandonner les gestes barrières. En effet, les données actuelles montrent que le vaccin empêche, dans la majorité des cas une forme symptomatique ou tout du moins une forme sévère d'infection sévère. Par contre, rien ne permet d'assurer qu'il n'y a pas, transitoirement, une présence de virus dans les voies aériennes supérieures de personnes vaccinées après le contact rapproché avec un patient COVID-19. Un chapitre du guide pratique de vaccination en pneumologie, dédiée à la vaccination COVID-19, est en cours de rédaction.

Perspectives et conclusion

Au moment de la publication de cet article, certaines parties seront déjà obsolètes. Le SARS-CoV-2, comme nos connaissances de la COVID-19, sont en permanente évolution : nouveaux variants, nouveaux vaccins, nouvelles molécules, notion de *COVID-long* et de post-COVID.

Néanmoins, on peut garder en tête que la COVID-19 apparaît comme une maladie évoluant en plusieurs phases avec, notamment, une phase virale et une phase inflammatoire. La symptomatologie diffère selon les phases. Les atteintes aiguës peuvent être multiples et la prise en charge actuelle, malgré de nombreuses molécules testées, reste symptomatique.

Points essentiels

Infection en 2 phases : virale et inflammatoire.
Atteinte respiratoire et extraréspiratoire possible.
Importance de la prise en charge symptomatique : oxygénothérapie, thromboprophylaxie, gestion adaptée des anti-infectieux, corticothérapie.
Inclusion dans les essais cliniques nécessaire.

Déclaration de liens d'intérêts

CA : intervention sur la COVID-19 aux avancées en pneumologie et à plusieurs webinaires organisés par la SPLF ; activité de conseil pour le haut Conseil de santé publique et la Haute Autorité de santé ; Comité de pilotage de *Discovery et French COVID* ; co-investigateur de plusieurs essais cliniques.

L'auteur DB déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92:552–5.
- [2] Tong Y, Bao A, Chen H, et al. Necessity for detection of SARS-CoV-2 RNA in multiple types of specimens for the discharge of the patients with COVID-19. *J Transl Med* 2020;18:411.
- [3] Agarwal V, Venkatakrishnan AJ, Puranik A, et al. Long-term SARS-CoV-2 RNA shedding and its temporal association to IgG seropositivity. *Cell Death Discov* 2020;6:138.
- [4] Boum Y, Fai KN, Nicolay B, et al. Performance and operational feasibility of antigen and antibody rapid diagnostic tests for COVID-19 in symptomatic and asymptomatic patients in Cameroon: a clinical, prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* 2021;21(S1473-3099):132.
- [5] HAS, 2021.
- [6] Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020;26:1200–4.
- [7] Röltgen K, Powell AE, Wirz OF, et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol* 2020;5:eabe0240.
- [8] Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020;20:529–36.
- [9] Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020;183:158e14–68e14.
- [10] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–6.
- [11] Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:1757–66.
- [12] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94[e00127-20].
- [13] Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020;8:1233–44.
- [14] Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal Changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology* 2020;296:E55–64.
- [15] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1299–300.
- [16] Gattinoni L, Busana M, Camporota L, et al. COVID-19 and ARDS: the baby lung size matters. *Intensive Care Med* 2021;47:133–4.
- [17] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- [18] Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:2451–60.

- [19] Mao R, Qiu Y, He JS. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet: Gastroenterology & Hepatology* 2020;(7):667-678.
- [20] Tian S. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020;33:1007–14.
- [21] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683–90.
- [22] Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19:383–4.
- [23] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020;382:e60.
- [24] Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential Effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020;5:831–40.
- [25] Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol* 2020;5:751–3.
- [26] Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2020;31:1003–8.
- [27] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9.
- [28] Wang T, Du Z, Zhu F. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet* 2020;395:e52.
- [29] Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97:829–38.
- [30] Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020;24:360.
- [31] Roncon L, Zuin M, Barco S, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2020;82:29–37.
- [32] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2251–61.
- [33] Rabec C, Gonzalez-Bermejo J, Respiratory Support Chronic Care Group AVO2 of the French Society of Respiratory Diseases SPLF; GAVO2 collaborators. Respiratory support in patients with COVID-19 (outside intensive care unit). A position paper of the Respiratory Support and Chronic Care Group of the French Society of Respiratory Diseases. *Respir Med Res* 2020;78:100768.
- [34] Ding L, Wang L, Ma W, et al. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care* 2020;24:28.
- [35] Hallifax RJ, Porter BM, Elder PJ, et al., Oxford Respiratory Group. Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience. *BMJ Open Respir Res* 2020;7:e000678.
- [36] Kelly NL, Curtis A, Douthwaite S, et al. Effect of awake prone positioning in hypoxaemic adult patients with COVID-19. *J Intensive Care Society* 2020, <http://dx.doi.org/10.1177/1751143720961244>.
- [37] Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:765–74.
- [38] Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, et al., COVID-19 Spanish ICU Network. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care* 2020;24:597.
- [39] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. World Health Organization; 2020, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
- [40] Kamel AM, Sobhy M, Magdy N, et al. Anticoagulation outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Rev Med Virol* 2020;3:e2180.
- [41] Chi G, Lee JJ, Jamil A, et al. Venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19 undergoing thromboprophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:2489.
- [42] Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al., COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:83–8.
- [43] Vaughn VM, Gandhi T, Petty LA, et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1239.
- [44] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al., The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052–9.
- [45] Konala VM, Adapa S, Naramala S, Chenna A, Lamichhane S, Garlapati PR, et al. A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020;8, 2324709620934674.
- [46] Collaborative Group RECOVERYHorby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – Preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384:693–704.
- [47] Keyaerts E, Li S, Vijgen L, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3416–21.
- [48] Tan YW, Yam WK, Sun J, et al. An evaluation of chloroquine as a broad-acting antiviral against hand, foot and mouth disease. *Antiviral Res* 2018;149:143–9.
- [49] Li C, Zhu X, Ji X, et al. Chloroquine, a FDA-approved drug, prevents zika virus infection and its associated congenital microcephaly in mice. *EBioMedicine* 2017;24:189–94.
- [50] Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res* 2013;23:300–2.
- [51] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al., BCN PEP-CoV-2 Research group. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild COVID-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1009.
- [52] Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;173:623–31.
- [53] Dubée V, Roy P-M, Vielle B, et al., The HYCOVID study group. A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. *medRxiv* 2020 [2020.10.19.20214940].
- [54] Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al., Coalition COVID-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:2041–52.
- [55] Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, et al. Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): a multicenter, double-blind

- randomized controlled trial in hospitalized patients. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa446.
- [56] Collaborative Group RECOVERYHorby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030–40.
- [57] Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al., WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384:497–511.
- [58] Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2165–76.
- [59] Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1571.
- [60] Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al., Prevention and treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine (PATCH) Investigators. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs. placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;181:195–202.
- [61] Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:517–25.
- [62] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al., BCN-PEP-CoV2 Research Group. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;384:417–27.
- [63] Collaborative RECOVERY Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396:1345–52.
- [64] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al., ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–26.
- [65] Olender SA, Perez KK, Go AS, et al. Remdesivir for severe COVID-19 versus a cohort receiving standard of care. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1041.
- [66] Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al., GS-US-540-5774 Investigators. Effect of remdesivir vs. standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1048–57.
- [67] Li L, Zhang W, Hu Y, et al. convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:460–70.
- [68] Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al., PlasmAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:619–29.
- [69] Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al., PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371:m3939.
- [70] Hueso T, Pouderoux C, Péré H, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood* 2020;136:2290–5.
- [71] Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al., CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs. usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:32–40.
- [72] Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al., RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of tocilizumab vs. standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:24–31.
- [73] Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:20–30.
- [74] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al., BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:2333–44.
- [75] Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al., Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372:n84.
- [76] Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e603–12.
- [77] Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al., STOP-COVID Investigators. *JAMA Intern Med* 2021;181:41–51.
- [78] Recovery Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637–45.