PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DU COVID-19

QUAND ?

LE PLUS TOT POSSIBLE !

Par : des Médecins, des Pharmaciens, des Docteurs *es*-sciences du collectif Réinfocovid

Temps de lecture : 20 minutes

Les patients sont priés de consulter un médecin.

Ces informations scientifiques ne sont pas des recommandations médicales. Elles sont issues d'une synthèse de la littérature scientifique et sont destinées à éclairer les citoyens et les patients et à ouvrir un dialogue avec leur médecin lors de la consultation médicale, voire à apporter à ce dernier des informations dont il n'aurait peut-être pas connaissance.

Elles ne doivent pas être utilisées en automédication.

A RETENIR

- Il existe de nombreuses études internationales qui montrent qu'un traitement précoce peut réduire de manière significative le risque de Covid-19 grave ou mortel.
- Un traitement précoce est essentiel pour prévenir la progression de la maladie.
- Un traitement précoce a pour but d'éviter l'hospitalisation.
- Cette revue fait la synthèse de l'utilisation du Zinc, de la Vitamine D, de l'ivermectine, de l'hydroxychloroquine, de l'azithromycine, de la doxycycline, de l'aspirine et des corticostéroïdes dans le traitement précoce du Covid-19.

Sur la base des preuves scientifiques disponibles et de l'expérience clinique actuelle, le collectif Réinfocovid, la Coordination Santé Libre, en relation avec toutes les associations médicales qui la composent, met à disposition un bilan de la littérature ainsi qu'un protocole de traitement ambulatoire précoce du Covid-19 qui en découle.

De nombreuses études internationales ont montré qu'un traitement précoce peut réduire de manière significative le risque de Covid-19 grave ou mortel (voir les références scientifiques ci-dessous).

Au fur et à mesure que les patients progressent dans la cascade pulmonaire, la maladie devient plus difficile à inverser. Un traitement précoce (de la phase pulmonaire) est donc ESSENTIEL pour obtenir un bon résultat.

Le traitement précoce des patients dès l'apparition des premiers symptômes typiques et même sans test PCR est essentiel pour prévenir la progression de la maladie. En revanche, l'isolement des patients infectés à haut risque à leur domicile et sans traitement précoce jusqu'à ce qu'ils développent de graves problèmes respiratoires, comme cela s'est souvent produit pendant les confinements, peut être contre-productif.

Les personnes à haut risque vivant dans une zone d'activité épidémique devraient envisager un traitement prophylactique avec leur médecin. La raison en est la longue période d'incubation du covid-19 (jusqu'à 14 jours) : lorsque les patients s'aperçoivent qu'ils ont contracté la maladie, la charge virale est déjà à son maximum et il ne reste souvent que quelques jours pour réagir par une intervention thérapeutique précoce.

Un traitement précoce a donc pour but d'éviter l'hospitalisation. Si une hospitalisation s'avère néanmoins nécessaire, les médecins expérimentés des unités de soins intensifs recommandent d'éviter autant que possible la ventilation invasive (intubation) et d'utiliser plutôt l'oxygénothérapie (HFNC).

Cette revue fait la synthèse des études de la littérature scientifique démontrant un bénéfice de l'utilisation de plusieurs molécules dans le traitement précoce du Covid-19 : le Zinc, la Vitamine D, l'ivermectine, l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, la doxycycline, l'aspirine et les corticostéroïdes.

Zinc

Le zinc est un oligo-élément essentiel à la vie qui est le plus retrouvé dans le corps humain après le fer. Il serait nécessaire à plus de 10% des protéines humaines et joue de très nombreux rôles physiologiques particulièrement dans le système immunitaire.

Le zinc inhibe l'activité de l'ARN polymérase des coronavirus et **bloque ainsi la réplication du virus**, comme l'a découvert pour la première fois Ralph Baric, virologue spécialiste du SARS de renommée mondiale, en 2010. [1]. Les essais cliniques utilisant le zinc dans le cadre du rhume ont démontré une **réduction de la durée et/ou de la gravité des symptômes** [2]. De plus, la supplémentation en zinc **réduit la morbidité** de l'infection des voies respiratoires inférieures chez les patients pédiatriques dans les pays en développement [3] et son utilisation est reconnue dans le traitement des syndrome grippaux [4]. Enfin, l'OMS recommande la supplémentation en zinc pour améliorer les résultats du traitement chez les enfants diagnostiqués avec des infections respiratoires (WHO, Technical Report).

Les études

Des médecins américains ont rapporté une diminution de 84% des hospitalisations, une diminution de 45% de la mortalité chez les patients déjà hospitalisés et une **amélioration de l'état des patients** dans les 8 à 12 heures suivant un traitement précoce par le zinc en plus de l'hydroxychloroquine (HCQ) [5].

Une étude espagnole a révélé qu'un faible taux de zinc plasmatique (inférieur à 50 µg/dl) augmentait de 130% le risque de décès à l'hôpital des patients atteints de Covid-19 [6].

Une étude américaine a rapporté une résolution rapide (en quelques heures) des symptômes de la Covid-19, tels que l'essoufflement, grâce à un traitement précoce en ambulatoire avec de fortes doses de zinc [7].

Une étude allemande a montré que le traitement des patients ambulatoires atteints de Covid-19, le plus tôt possible après l'apparition des symptômes, en utilisant la trithérapie, y compris l'association de zinc et d'hydroxychloroquine à faible dose, était associé à un nombre significativement inférieur d'hospitalisations [8].

Dans une série française de 275 patients, la zincémie a pu être corrélée avec l'évolution clinique de la Covid-19. Dans cette série, seulement 25 patients avaient une carence en zinc véritable (Zincémie < 700µg/ml). Toutefois, la médiane de la zincémie des patients du groupe évoluant favorablement à la Covid-19 (970 µg/L) était statistiquement supérieure à celle du groupe à l'évolution défavorable (840 µg/L) ($p< 0.001$). La proportion de patient avec une carence en zinc était plus élevée dans le groupe à évolution défavorable (21%) versus le groupe à évolution favorable (4.5%) ($p<0.001$). La carence en zinc était associée à l'obésité et aux âges avancés [9].

Dans une étude prospective Indienne, la zincémie de 47 patients atteints de la Covid-19 a été comparée à celle de 45 témoins. La zincémie des patients atteints de Covid-19 était inférieure (médiane 74.5 µg/gl) à celle des témoins (105.8 µg/dl) de manière significative ($p<0.001$). 57.4% des patients atteint de Covid-19 présentaient une carence en zinc. Les patients carencés avaient une probabilité plus élevée de complications ($p=0.009$), plus de syndrome de détresse respiratoire aiguë ($p=0.06$), une corticothérapie ($p=0.02$), un temps d'hospitalisation prolongé ($p=005$) et une mortalité accrue (18.5% vs 0%, $p = 0.06$) [10].

Ainsi, cette thérapie non toxique facilement disponible devrait être déployée dès les premiers signes de Covid-19 [11]. Le zinc peut être administré pendant 5 jours et prolongé si nécessaire si les symptômes persistent.

Vitamine D

La vitamine D est connue depuis très longtemps pour ses propriétés anti-virales et immunomodulatrices. D'ailleurs, la supplémentation en vitamine D est conseillée par plusieurs autorités de santé reconnues en raison d'**un nombre de carences élevées au sein des populations; carence aggravée par les confinements**.

Epidémiologie de la carence en Vitamine D

La carence en vitamine D est un problème de santé publique majeur : un milliard de personnes seraient en carence dans le monde. En France, 80% des adultes seraient carencés en vitamine D d'après l'Etude Nationale Nutrition Santé ENNS 2006-2007 (https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/article/statut-en-vitamine-d-de-la-population-adulte-en-france-l-etude-nationale-nutrition-sante-enns-2006-20073). Selon l'US national center for Health Statistics, 70% de la population américaine serait carencée en vitamine D. Cette carence en vitamine D touche tous les groupes d'âge, avec une prévalence plus importante chez les sujets âgés. Elle est également fréquente chez les patients séropositifs pour le VIH.

La synthèse de la vitamine D dépendant en grande partie des rayons UVB du soleil, les confinements et les injonctions de « rester à la maison » ont très probablement aggravé encore la carence en vitamine D des populations.

La carence en vitamine D est d'autant plus inquiétante qu'**une méta-analyse récente (2020), portant sur 56 essais cliniques randomisés regroupant 95.286 patients, a montré que la vitamine D3 diminuait la mortalité globale** (4,153/37,817 (11.0%) vs 4,340/38,110 (11.4%); RR 0.94 (95% CI 0.91 to 0.98); p=0.002; 75.927 participants; 38 essais cliniques).

Lien entre carence en vitamine D et infections respiratoires

Depuis au moins 1977, des observations suggèrent un lien entre carences en vitamines D et infections respiratoires, en particulier la tuberculose.

La diminution du taux de Vitamine D en hiver serait un stimulus favorisant les infections respiratoires hivernales telles que la grippe.

Pendant la 3ème enquête nationale sur la santé et la nutrition aux États-Unis incluant 18 883 personnes, les personnes carencées en vitamine D (taux 25OHD < 75 nmol/) avait un risque accru de 24% d'infections respiratoires.

Des taux normaux de vitamine D sont associés avec une incidence et une sévérité diminuée des infections à virus tels que le virus varicelle zona, l'Epstein-Barr virus, le virus Ebola, le HIV, la dengue, le virus de la rougeole, et le virus des oreillons.

Une méta-analyse regroupant 8 études observationnelles montrait que les personnes carencées en vitamine D (vit D < 50 nmol/l soit < 20 ng/ml) avait un risque majoré de 64% d'être atteint de pneumonie communautaire**.**

La supplémentation en vitamine D augmente le taux de lymphocyte TCD4+ dans l'infection par le VIH**. (**A noter que la lymphopénie est un des symptômes de la Covid-19**).**

Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés a montré que la supplémentation en vitamine D préviendrait les infections respiratoires et les exacerbations d'asthme.

Mécanisme d'Action

Plusieurs études ont élucidé les mécanismes par lesquels la vitamine D réduit le risque d'infection microbienne :

- La vitamine D induit la production des peptides antimicrobiens dans les monocytes et les polynucléaires neutrophiles tels que les défensines et les cathélicidines
- La vitamine D augmente l'expression de la cathélicidine humaine (HCAP-18) impliquée dans la défense contre les pathogènes respiratoires
- La cathélicine a des propriétés antivirales notamment contre l'adénovirus, l'herpès virus, les retrovirus et a également des propriétés antibactériennes et antifongiques
- La vitamine D inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF alpha, INFbeta, IL8, IL6 ; cytokine impliquées dans l'orage cytokine engendré par le sars-cov-2 chez certains patients
- La vitamine D augmente la production des cytokines anti-inflammatoires
- La vitamine D diminue la réplication des virus de la grippe, de la dengue, et du rotavirus

La vitamine D est une hormone qui module un grand nombre des mêmes voies de signalisation inflammatoires et oxydatives déclenchées pendant le Covid-19 [12].

- La vitamine D soutient et améliore la réponse du système immunitaire aux infections.
- La vitamine D supprime l'activité du système rénine-angiotensine qui joue un rôle déterminant dans la physiopathologie de la réponse inflammatoire liée au Covid-19.
- La vitamine D module l'expression de l'ACE2, utilisé comme récepteur par le SARS-CoV-2 pour infecter les cellules de l'hôte. La régulation négative de l'ACE2 par le SARS-CoV-2 est impliquée dans la réaction inflammatoire en cascade ou « orage cytokinique » à l'origine des complications respiratoires avec un risque élevé de décès.
- La vitamine D participe à la régulation de l'immunité cellulaire innée et adaptative [13].
- L'hypovitaminose D est un facteur de risque indépendant de forme grave de Covid-19.

Les études :

Corrélation entre le taux de Vitamine D et la prévalence de l'infection et de la mortalité par la Covid-19 et autres infections respiratoires.

Une méta-analyse de 40 essais contrôlés randomisés montre que la supplémentation en vitamine D est sûre et réduit le risque d'infections respiratoires aiguës [14].

Martineau *et al*., dans leur méta-analyse regroupant 10 933 participants inclus dans 25 essais cliniques randomisés, ont montré un effet protecteur global de la supplémentation en vitamine D sur les infections du tractus respiratoire. L'effet protecteur mesuré était encore plus important chez ceux recevant la vitamine D quotidiennement ou hebdomadairement (dose entre 20 et 50 µg, c'est à dire entre 800 et 2000 UI) [15].

Dans un essai clinique randomisé en double aveugle, Bergman *et al*. ont montré sur 14 patients à risque de faire des infections respiratoires, qu'une supplémentation en vitamine D3 à la dose de 4000 UI/ jour pendant 1 an diminuait le risque d'infection (p=0.05) [16].

Urashima *et al*., ont investigué l'effet de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence de la grippe saisonnière chez des enfants d'âge scolaire. L'incidence de la grippe dans le groupe traité à la vitamine D (10.8%) était inférieur au groupe témoin (18.6%) de manière significative (p=0.04). De plus la vitamine D a également diminué significativement le nombre de crises d'asthme chez les enfants asthmatiques (p=0.006) [17].

Yadav *et al*. ont montré une corrélation entre le taux moyen de vitamine D des populations d'Asie Pacifique et le nombre de cas de Covid / millions d'habitants (p=0.016) ainsi qu'avec le nombre de décès par Covid / million d'habitants (p=0.093) [18].

De façon similaire, Bakaloudi *et al*. ont montré que la prévalence de la carence en vitamine D allait de 6.9 à 75.1% selon les pays européens dont 15 au moins avait 50% de leur population carencée. La carence en vitamine D était corrélée avec l'infection à Covid-19 et à la mortalité de manière significative [19].

Walrand *et al*. ont tenté de déterminer les facteurs ayant déclenché une soudaine remontée des cas en Europe à l'automne 2020. S'il n'y avait pas de corrélation avec la température ou l'humidité, il y avait en revanche une forte corrélation avec la latitude. Cette étude indique que la carence en vitamine D est un facteur contributeur de la sévérité de la Covid-19 [20].

Dans une étude de cohorte rétrospective, Demir *et al*. ont montré qu'à mesure que le taux de vitamine D augmente, le risque d'être infecté par le SARS-CoV-2, le nombre de segments pulmonaires atteints, les taux de CRP; et de D-dimères, la durée d'hospitalisation diminuent de manière statistiquement significative [21].

Chez 14000 professionnels de santé qui ont été testés pour le COVID-19 du 1er février au 30 avril 2020 en Israël, le taux plasmatique moyen de vitamine D était significativement plus bas chez ceux qui ont été testés positifs que négatifs pour le COVID-19. L'analyse univarié a d'autre part montré une association entre un taux plasmatique bas en vitamine D3 et la probabilité accrue d'une infection à Covid-19 (p< 0.001) ainsi que la probabilité accrue d'être hospitalisé bien que cette dernière tendance ne soit pas significative (**p=0.061).** Cette vaste étude israélienne établi un lien étroit entre la carence en vitamine D et la gravité de la maladie covid-19 [22].

Une étude de cohorte de 9548 adultes âgés de 50 à 75 ans suivis pendant 15 ans en Allemagne a montré que les individus présentant une insuffisance ou une carence en vitamine D avaient une mortalité due aux maladies respiratoires fortement accrue par rapport à ceux dont le statut en vitamine D était suffisant [23].

Une analyse révèle le mécanisme qui sous-tend la vitamine D dans la suppression de la tempête de cytokines et l'induction d'une réponse antivirale dans l'infection par le SARS-CoV-2 [24].

Enfin, de nombreuses études de revue mettent en avant les preuves du bénéfice et la recommandation de supplémentation en cas d'infection à SARS-CoV-2 [12,25–27]

Pour un aperçu de toutes les études sur la vitamine D dans le cas de la covid-19, voir : https://c19vitamind.com/

Essais ayant testé la vitamine D comme traitement dans la Covid-19

Un essai contrôlé randomisé iranien sur des patients en soins intensifs sous ventilation mécanique a montré que l''administration d'une forte dose de vitamine D (300 000 UI en intramusculaire) pourrait réduire le temps de séjour en soins intensifs (8.3±8.4 vs. 25.4±6.6 jours de séjour; p= 0.017), le temps de ventilation mécanique (15.69±9.25 vs 22.64±9.06 ;p= 0.047) ainsi que la mortalité (31.25% vs 85.71%; p=0.003 [28].

Dans l'essai Indien mené par Rastogi *et al.*, les participants étaient randomisés pour recevoir soit 60 000 UI de cholecalciferol pendant 7 jours soit un placebo. Les patients nécessitant de la ventilation invasive ou avec des facteurs de risque ont été exclus de l'étude. La proportion de patients négativant la PCR SARS-CoV-2 avant le 21e jour (62.5% vs. 20.8%; p<0.018) et ainsi que le taux de fibrinogène (p=0.007) étaient significativement différent entre les deux groupes [29].

Dans un essai contrôlé randomisé espagnol, la vitamine D à forte dose (100 000 UI) a réduit de 96% le risque de nécessiter des soins intensifs [30].

Un autre essai randomisé mené en Espagne auprès de 930 patients hospitalisés a révélé **une réduction de 80% du recours aux soins intensifs et de 60% de la mortalité** chez les patients recevant de la vitamine D à forte dose [31].

Une étude menée dans une maison de retraite française a révélé une **diminution de 89% de la mortalité** chez les résidents qui avaient reçu une forte dose de vitamine D peu de temps avant ou pendant la maladie de Covid-19 [32].

Une étude britannique rétrospective portant sur environ 1 000 patients hospitalisés atteints de la Covid-19 a révélé une réduction de 80% de la mortalité grâce à une forte dose de vitamine D [33].

Une étude menée dans une maison de retraite italienne a révélé une **mortalité inférieure de 70% avec la supplémentation en vitamine D** chez les 98 résidents de maisons de retraite PCR+ [34].

Une étude rétrospective sur 537 patients en Espagne, 79 traités avec du calcifédiol, a mis en évidence une **mortalité significativement plus faible avec le traitement** [35].

Une étude rétrospective 16 401 patients hospitalisés en Espagne a montré une réduction significative de la mortalité associée à la prescription de vitamine D, en particulier de calcifédiol, dans les 15-30 jours précédant l'hospitalisation [36].

Profil de sécurité de la vitamine D

L'US Institut of Medecine relève qu'aucune étude n'a jamais observé d'effets indésirables à la supplémentation en vitamine D3 jusqu'à la dose de 10.000 UI/j. Il recommande toutefois de ne pas dépasser la dose de 4.000 UI/j.

Le risque principal de l'administration de vitamine D est le surdosage qui est rare car difficile à atteindre. Le comité scientifique britannique sur la nutrition (The Scientific Advisory Committee on Nutrition), l'autorité européenne de sécurité des aliments recommande de rester en dessous de la dose de 4000 UI/j soit 100 µg .

Schéma posologique selon la revue du praticien (ici) :

En dehors de toute infection par le SARS-CoV-2 :

- supplémenter en vitamine D toute l'année les personnes à risque de déficit en vitamine D : les personnes obèses, les personnes âgées de 75 ans ou plus, fragiles ou atteintes de maladie chronique,
- supplémenter la population générale en période hivernale.

La posologie préconisée est une prise de 50 000 UI de vitamine D3 par mois, en doublant la dose chez les sujets obèses ; l'objectif est d'obtenir une concentration en 25-0H vitamine D sérique comprise entre 20 et 60 ng/mL.

En cas d'infection par le SARS-CoV-2 :

- supplémenter à forte dose, dès le diagnostic de Covid-19 posé, sans attendre le résultat du dosage sérique de 25-0H vitamine D ;
- la recommandation est de prescrire chez l'adulte « en traitement adjuvant aux protocoles de traitements standards disponibles, une dose de charge de vitamine D dès le diagnostic de Covid-19, par exemple 100 000 UI de vitamine D3 per os (200 000 UI chez les patients obèses et/ou ayant d'autres facteurs de risque de gravité de Covid-19) à renouveler après une semaine ».

Pour un traitement précoce, la vitamine D doit être utilisée sous sa forme à action rapide, le calcifédiol.

Dans son communiqué du 22 mai 2020, **l'Académie de médecine** rappelle que :

« - que l'administration de vitamine D par voie orale est une mesure simple, peu coûteuse et remboursée par l'Assurance Maladie ;

- confirme sa recommandation d'assurer une supplémentation vitaminique D dans la population française dans un rapport en 2012 ;

- recommande de doser rapidement le taux de vitamine D sérique (c'est-à-dire la 25 OHD) chez les personnes âgées de plus de 60 ans atteintes de Covid-19, et d'administrer, en cas de carence, une dose de charge de 50.000 à 100.000 UI qui pourrait contribuer à limiter les complications respiratoires ;

- recommande d'apporter une supplémentation en vitamine D de 800 à 1000 UI/jour chez les personnes âgées de moins de 60 ans dès la confirmation du diagnostic de Covid-19."

De même, **le gouvernement britannique** recommande une supplémentation en vitamine D pour les adultes, les enfants (>4 ans) à la dose de 10 microgrammes (400 unités) de vitamine D par jour **pendant l'année en cas de non-exposition à la lumière naturelle en raison des restrictions liées à la pandémie à Covid-19**.

Ivermectine

Mécanisme d'Action

L'ivermectine, un médicament antiparasitaire, possède de fortes propriétés antivirales et anti-inflammatoires.

- **L'ivermectine réduit l'entrée du virus SARS-CoV-2 dans nos cellules** et donc l'infectiosité du virus en se liant à la protéine Spike du Sars-Cov-2 et empêchant ainsi sa liaison avec le récepteur ACE-2 présent à la surface de nos cellules [37].
- **L'ivermectine réduit la réplication de l'ARN viral du SARS-CoV-2** [38] en interférant avec plusieurs protéines requises pour la réplication du virus [37,39] ainsi que l'enzyme RdRp (SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase) [40].
- **L'ivermectine empêche le virus de « communiquer » avec le noyau de nos cellules :**
  La protéine cargo du SARS-CoV-2 se lie à l'Importin (IMP) α/β1 de l'hôte afin de migrer dans le noyau et de réduire la réponse antivirale de la cellule hôte. L'ivermectine interagit directement avec l'IMPα et empêche son interaction avec IMPβ1, empêchant ainsi l'heterodimere Importin α/β1 de se lier à la protéine virale cargo du SARS-CoV-2 et donc son entrée dans le noyau [38,41]. L'ivermectine bloque ainsi la reconnaissance du signal de localisation nucléaire (NLS) par le virus**.**
- **L'ivermectine exerce** également **des effets anti-inflammatoires** en bloquant la voie inflammatoire NF-kB (le plus puissant médiateur de l'inflammation) et la production de cytokines [42–44] et peut donc réduire la tempête cytokinique associée à la phase tardive de Covid-19.

Les études

De nombreuses études contrôlées et d'observation sur l'ivermectine ont révélé de puissants effets antiviraux et anti-inflammatoires et une réduction de la mortalité des patients Covid de 50 à 80%, même dans les cas graves (https://ivmmeta.com/).

L'ivermectine prévient la transmission et le développement de la maladie Covid-19 chez les personnes exposées à des patients infectés [45–50].

L'ivermectine accélère la guérison et prévient la détérioration chez les patients présentant une maladie légère à modérée traitée tôt après les symptômes [46,51–55].

L'ivermectine accélère le rétablissement, permet d'éviter l'admission aux soins intensifs et réduit la mortalité des patients hospitalisés [46,53,56–60].

L'ivermectine réduit la mortalité chez les patients atteints d'une forme grave de Covid-19 [46,56,58].

L'ivermectine entraîne des réductions frappantes des taux de létalité dans les régions où son utilisation est répandue [61].

Une méta-analyse préliminaire de l'OMS a montré que l'ivermectine réduit la mortalité des patients Covid de 75% [62].

Une revue des essais sur l'ivermectine et des données épidémiologiques, concluent que l'ivermectine est efficace pour la prophylaxie et le traitement, et devrait être déployée globalement et systématiquement dans la prévention et le traitement du Covid-19 [63].

Un examen systématique et une méta-analyse de 21 Essais cliniques randomisés concluent à l'efficacité de l'ivermectine en prophylaxie avec une réduction des transmissions de 86% en moyenne, ainsi qu'une de baisse de la mortalité de 68% [64].

Pour aller plus loin → https://reinfocovid.fr/science/livermectine-dans-le-traitement-de-la-covid/

Schéma posologique au vue de la littérature disponible :

0,2 à 0,4 mg/kg par dose (à prendre pendant ou après les repas)
Une dose par jour, à prendre pendant 3 à 5 jours ou jusqu'à guérison.

Utiliser la fourchette de dose supérieure si :

1) le patient est dans une région où les variants sont plus agressifs ;

2) le traitement du patient a commencé après le cinquième jour des symptômes ou en phase pulmonaire ;

3) il existe chez le patient des comorbidités/facteurs de risque multiples.

Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante.

Hydroxychloroquine (HCQ)

Mécanisme d'Action

L'hydroxychloroquine est placé sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

L'effet antiviral de la chloroquine et de ses dérivés (HCQ) contre le SARS-CoV-2 a été identifié dès février 2020 par des études *in vitro* dans les premières publications chinoises [65,66] et un essai préliminaire en France [67]. L'effet antiviral synergique *in vitro* de l'association de HCQ et d'azithromycine (AZ) a également été signalé [68]. De plus, HCQ possède plusieurs propriétés anti-inflammatoires et antithrombotiques [69], ce qui est particulièrement intéressant dans le contexte de l'inflammation et de la coagulopathie associées au Covid-19.

Les études

Les premiers essais ont été réalisés en Chine par Gao *et al*. En se référant à 15 études (dont les données ne sont encore pas toutes consultables) ils déduisent un bénéfice du traitement par hydroxychloroquine par diminution des exacerbations pulmonaires, améliorations de l'imagerie pulmonaire, facilitant la clairance du virus et réduisant la durée de la maladie à Covid-19 chez plus de 100 patients [70].

Les chercheurs français P. Gautret et D. Raoult, s'intéressent ensuite à cette molécule dans le traitement précoce de la Covid-19 et rapportent un effet de l'association HCQ + Azithromycine avec diminution de la charge virale et élimination du virus par rapport au groupe contrôle. Cette étude a été vivement critiquée car elle n'était pas randomisée en double aveugle [67].

Il convient de rappeler que l'hydroxychloroquine a vu sa prescription restreinte aux cas de Covid graves hospitaliers et les essais cliniques internationaux stoppés après la publication de deux articles frauduleux de big data publiés dans les deux plus grands journaux médicaux au monde :

> **RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Prof Mandeep R Mehra, MD; Sapan S Desai, MD; Prof Frank Ruschitzka, MD ;Amit N Patel, MD; Published:May 22, 2020DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6**
>
> **RETRACTED : Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med 2020;382:e102-e102.**

Roussel *et al*. ont d'ailleurs démontré une corrélation statistiquement significative entre les conflits d'intérêts et le fait de publier une étude en défaveur de l'hydroxychloroquine. Les études à haut risque de conflits d'intérêts sont les études de Big Data [71]. Ainsi, il existe des preuves substantielles de biais en faveur de la publication de résultats négatifs. 79% des études prospectives rapportent des effets positifs, et seulement 73% des études rétrospectives.

Dans une grande méta analyses publiée en juin 2020, regroupant 20 études publiées sur 105 040 patients, sur les 4 essais randomisés contrôlés inclus, **3 d'entre eux rapportaient**

des effets bénéfiques de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la Covid-19 [72] **:**

- Chen *et al*. ont observé **un effet favorable sur la durée de la fièvre, la durée de la toux et sur l'amélioration de l'imagerie scanographique thoracique** [73].
- Huang *et al*. trouvaient **une réduction signification de la durée d'hospitalisation** [74].
- De façon intrigante, alors que Tang *et al*. démontraient dans la première version de leur article **un effet favorable sur l'allègement des symptômes et la réduction de la Proteine C reactive**, ces résultats seront finalement enlevés de la version définitive de l'article [75].

Concernant les études cliniques, l'hydroxychloroquine permet de réduire significativement la durée de la toux (p=0.00003), la durée de la fièvre (p=0.039), le temps de guérison clinique (p=0.0495), la charge virale (p=0.031) et de diminuer la mortalité ($p=4.1*10^{-6}$). L'hydroxychloroquine **réduirait la mortalité d'un facteur 3.**

Depuis de nombreux chercheurs s'y sont intéressés et **plus de 310 études** ont été réalisées dont **au moins 259 études comparant le traitement du Covid-19 par l'hydroxychloroquine à un groupe contrôle; regroupant 385 000 patients et écrits par plus de 4000 scientifiques différents.**

Ces études se sont intéressées à l'effet de l'hydroxychloroquine en :

- **Prophylaxie de préexposition** : c'est à dire prise de façon régulière pour empêcher l'infection
- **Prophylaxie après exposition** : prise de l'HCQ rapidement après avoir été en contact avec un malade
- **Traitement précoce** : prise de l'HCQ le plus rapidement possible après le diagnostic
- **Traitement tardif** : prise de l'HCQ lorsque la maladie est déjà évoluée.

Il est à noter que l'hydroxychloroquine n'est pas efficace lorsqu'elle est utilisée très tardivement avec des doses élevées sur une longue période (RECOVERY/SOLIDARITY). L'efficacité est notable avec une utilisation plus précoce et un dosage adéquate. **Un traitement précoce montre systématiquement des effets positifs**. Les évaluations négatives ignorent généralement la durée du traitement, se concentrant souvent sur un sous-ensemble d'études de phase tardive.

En résumé de l'ensemble de ces études, il ressort que :

- 100% des 29 études aujourd'hui disponibles sur le traitement précoce font état d'un effet positif (13 sont statistiquement significatives prises isolément).

- 87% des essais contrôlés randomisés (ECR) pour un traitement précoce, la prophylaxie pré ou post-exposition, rapportent des effets positifs.

- Le traitement tardif est moins efficace, avec seulement 70% des 177 études rapportant un effet positif. Les traitements très tardifs ne sont pas efficaces et peuvent être nocifs, en particulier lorsqu'ils sont administrés à des doses excessives.

- Aucun effet secondaire sérieux n'a été noté dans ces essais randomisés.

- Une méta-analyse des effets aléatoires avec des effets groupés utilisant le résultat le plus grave rapporté montre une amélioration de 66% pour les 29 études de traitement précoce (RR 0,34 [0,24-0,49]). Les résultats sont similaires après une analyse de sensibilité basée sur l'exclusion : 67% (RR 0,33 [0,24-0,44]), et après restriction à 20 études évaluées par des pairs : 65% (RR 0,35 [0,25-0,47]). Si l'on se limite aux six ECR, l'amélioration est de 46% (RR 0,54 [0,33-0,86]). Si l'on se limite aux 13 résultats de mortalité, on constate une baisse de 75% de la mortalité (RR 0,25 [0,16-0,40]).

Nous ne développerons ici que les résultats des études mesurant l'effet d'un traitement précoce par Hydroxychloroquine dans la Covid-19.

Huang *et al*. ont mené un essai clinique randomisé en deux groupes : 10 patients (3 atteints de forme sévère de la Covid-19 et 7 atteints de forme modérées) ont été traités par 500 mg/ jour pendant 10 jours tandis que le groupe contrôle consistait en 12 patients (5 atteints de forme sévère et 7 atteints de forme modérée) ont été traité par Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 2 fois /jour pendant 10 jours. **A j14, les 10 patients (100%) traités par hydroxychloroquine étaient sortis de l'hôpital comparativement à seulement 6 patients (50%) traités par lopinavir/ritonavir** (Risk ratio 2.21 ; IC 95% = 0.81, 6.62) [74].

Chen *et al*. ont mené un essai clinique randomisé prospectif, ouvert, avec 3 bras comparant l'efficacité de la chloroquine avec 25 patients inclus (1000 mg le 1ier jour, puis 500 mg les 9 jours suivants), l'hydroxychloroquine (200 mg deux fois/jour pendant 10 jours) avec 28 patients inclus et le groupe placebo (14 patients). **Le temps de guérison clinique du groupe chloroquine et hydroxychloroquine étaient significativement raccourci par rapport au groupe contrôle (respectivement p=0.019 et p=0.049). De plus, la RT-PCR virale se négativait plus rapidement dans les groupes chloroquine et hydroxychloroquine que dans le groupe contrôle (respectivement p=0.006 et p=0.01)** [76]**.**

Mitjà *et al*. ont conduit un essai contrôlé ouvert multicentrique en Espagne chez des patients diagnostiqués de moins de 5 jours après le début des symptômes. Les patients recevaient soit de l'hydroxychloroquine (800 mg à J0 puis 400 mg / jour pendant 6 jours) (n=136) soit ils recevaient les soins classiques (n=157). Si le risque d'hospitalisation était le même dans les 2 groupes, **le temps médian entre l'inclusion et la résolution des symptômes étaient plus court dans le groupe HCQ (10 jours) que dans le groupe contrôle (12 jours)** bien que cette différence soit non significative [77].

Guerin *et al*., ont conduit un essai retrospectif sur 88 patients (avec une analyse cas-témoin avec des patients appariés) recevant soit l'absence de traitement ou un traitement avec

HCQ. Le temps moyen de récupération clinique est passé de 26 jours (SOC) à 9 jours, p<0,0001 (HCQ+AZ) ou 13 jours, p<0,0001 (AZ). Aucune toxicité cardiaque n'a été observée. Petite étude rétrospective de 88 patients [78].

Hong *et al*. ont montré dans un essai rétrospectif que l'administration de HCQ moins de 5 jours après le diagnostic (odds ratio : 0,111, intervalle de confiance à 95% : 0,034 - 0,367, P = 0,001) était le seul facteur de protection pour la prolongation de l'excrétion virale chez les patients COVID-19. 57,1% de clairance virale avec un retard de 1-4 jours contre 22,9% pour un retard de 5+ jours. Les auteurs rapportent que l'administration précoce d'HCQ améliore significativement la sécrétion de cytokines inflammatoires et que les patients COVID-19 devraient recevoir HCQ dès que possible [79].

Une étude rétrospective sur 272 résidents d'une maison de retraite a montré une **amélioration significative de la survie** après l'établissement d'un programme de traitement incluant HCQ avec ou sans lopinavir/ritonavir et avec l'ajout de traitements adjuvants et antimicrobiens selon les circonstances [80].

Dans une étude rétrospective sur 1 274 patients ambulatoires, une réduction de 47% des hospitalisations a été montrée avec HCQ avec appariement par propension, HCQ OR 0,53 [0,29-0,95]. Les analyses de sensibilité ont révélé des associations similaires [81].

Dans une étude rétrospective chinoise sur 616 patients, l'utilisation précoce de HCQ a abouti à une progression de la maladie plus faible de 85% (p = 0,006) [82].

Dans une étude Iranienne rétrospective sur 28 759 adultes en consultation externe avec un Covid-19 léger, 7 295 ont été traités avec HCQ et ont montré une réduction significative de la durée d'hospitalisation (de 38%) et de la mortalité (de 73%) avec le traitement [83].

Enfin, dans une étude française rétrospective sur 10 429 patients ambulatoires, le traitement par HCQ+AZ (0,17 [0,06 - 0,48]) était associé à un **risque de décès plus faible**, indépendamment de l'âge, du sexe et de la période épidémique [84].

Azithromycine

Mécanisme d'Action

L'azithromycine est un antibiotique de la famille de macrolides connu depuis de nombreuses années et très utilisé dans le traitement des pneumonies efficace contre les bactéries à gram + et à gram - ainsi que sur les bactéries intracellulaires. L'azithromycine a également la particularité de se concentrer dans certains types de cellules telles que les macrophages avec des concentrations jusqu'à 50 fois supérieures dans les tissus que dans le sang [85].

L'azithromycine possède également des propriétés antivirales principalement attribuées à la réduction du transfert endosomal des virions ainsi qu'à des effets anti-inflammatoires établis [86]. D'autre part, il pourrait prévenir les surinfections bactériennes du poumon dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2.

Les études

Etudes *in vitro* démontrant une activité antivirale de l'azithromycine

Gielens *et al.* ont démontré *in vitro* **l'activité anti - rhinovirus de l'azithromycine** sur des cellules épithéliales bronchiques pendant une infection à rhinovirus via une induction des interférons [87].

Asada *et al.* ont montré que les macrolides (clarithromycine) inhiberaient l'infection par le VRS (virus respiratoire syncytial) en bloquant l'interaction du virus [88].

Retallak *et al.* ont mis en évidence un **effet antiviral de l'azithromycine contre le virus Zika** réduisant la production virale de ce virus et améliorant la viabilité cellulaire dans les cellules gliales humaines à des concentrations 10 à 20 fois moindre que la concentration toxique 50% [89].

Toujours *in vitro*, Tran *et al.* ont pu montrer que **l'azithromycine inhibait la réplication du virus de la grippe H1N1** si celle-ci est présente avant infection. Il semblerait que l'azithromycine bloque l'internalisation du virus dans la cellule hôte en phase précoce de l'infection [90].

Etudes animales démontrant une activité antivirale de l'azithromycine

Tran *et al.* ont administré de l'azithromycine par voie intranasale à des souris infectées par le virus A (H1N1) pdm09. Le traitement intranasal à l'azithromycine a réduit la charge virale dans les poumons et a diminué l'hypothermie induite par l'infection [90].

Zeng *et al.* ont montré que l'**azithromycine possède un effet anti-infectieux sur l'enterovirus E71** dans un modèle animal (souris) ayant permis de diminuer les symptômes et d'**augmenter le taux de survie des souris gravement infectées** [91].

Études démontrant une activité antivirale de l'azithromycine et ou des macrolides chez l'homme

Tahan *et al.* dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle ont comparé la clarithromycine pendant 3 semaines à un placebo chez 21 enfants atteints de bronchiolite à VRS. Le traitement par clarithromycine a réduit la durée d'hospitalisation, le recours à l'oxygène ainsi que les réadmissions hospitalières dans les 6 mois après la première sortie de l'hôpital de façon significative. De plus, après 3 semaines de traitement, les taux plasmatiques d'IL-4 et d'IL-8 étaient significativement plus faibles chez les patients traités [92].

Une étude de cohorte rétrospective multicentrique sur des patients saoudiens atteints de MERS coronavirus sévère, les macrolides (azithromycine, clarithromycine ou erithromycine) ont montré une tendance à la réduction de la mortalité à 90 jours (60.3% dans le groupe macrolides vs. 70.4%), une tendance à la diminution de la durée d'hospitalisation (8.5 jours pour le groupe macrolides versus 11 jours pour le groupe contrôle) sans que ces tendances soient significatives [93].

Lee *et al.* ont réalisé un essai clinique contrôlé randomisé comparant oseltamivir et azithromycine versus oseltamivir seul sur 50 patients atteints de grippe. Ils ont observé une **diminution plus rapide des cytokines pro-inflammatoires** (IL-6, d'IL-17 et de CXCL9/MIG, TNFR-1, IL-18 et la CRP) dans le groupe avec azithromycine de manière significative. L'azithromycine avait également tendance à améliorer plus vite les symptômes sans que ce résultat soit significatif [94].

Higashi *et al.* ont mené un essai clinique randomisé ouvert chez des patients de plus de 16 ans infectés par la grippe qui ont été randomisés soit dans le groupe recevant un inhibiteur des neuraminidases, soit clarithromycine (200 mg) pendant 5 jours. **La durée de la fièvre était réduite dans le groupe clarithromycine** (24.1 vs 41.5) surtout chez les patients avec une hyperthermie ⩾ 38.5 à l'initiation du traitement; ce qui était de 42% plus court et statistiquement significatif (p=0.02) [95].

Kakeya *et al.* a inclus 107 patients atteints de grippe A dans un essai ouvert randomisé prospectif multicentrique. Les patients ont reçu soit oseltamivir 75 mg toutes les 12h (56 patients) soit en plus une dose orale unique de 2.000 mg d'azithromycine (51 patients). **Le pic de température était significativement plus bas dans le groupe recevant de l'azithomycine de j3 à j5 et particulièrement à j4** [96].

Études montrant une activité anti-SARS-CoV-2 de l'azithromycine chez l'homme

Gautret *et al.* suggèrent, dans une étude observationnelle, **un effet synergique entre l'azithromycine et l'hydroxychloroquine qui permettait de négativer à J6 la charge virale mesurée par RT-PCR chez 100% des patients ayant reçu la bithérapie** (n=6) contre 57% ayant reçu l'hydroxychloroquine seule (n=14) et seulement 12% pour ceux ne

recevant que des soins standards (n=16). Ces différences étaient significatives (p=0.001) [67].

L'équipe marseillaise a continué son étude observationnelle en incluant 1061 patients qui ont reçu de manière précoce de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine. **La majorité des patients ainsi traités ont eu une forme modérée** de la maladie pour 95% d'entre eux. Seulement 0.9% des patients ont été transférés en soins intensifs et seulement 0.9% des patients sont décédés [97].

Lagier *et al.* rapportent rétrospectivement la prise en charge clinique de 3737 patients Sars-Cov-2 positifs, dont 3119 (83,5%) traités par hydroxychloroquine-azithromycine (200 mg de hydroxychloroquine par voie orale, trois fois par jour pendant dix jours et 500 mg d'azithromycine par voie orale au jour 1 suivis de 250 mg par jour pendant les quatre jours suivants, respectivement) pendant au moins trois jours et 618 (16,5%) patients traités avec des soins standards. **L'association Hydroxychloroquine-Azithromycine était associée significativement avec une diminution du risque de transfert en soins intensifs, du risque de passer plus de 10 jours hospitalisés, ainsi qu'une clairance virale plus rapide** [98]**.**

Il est à noter que ces résultats sur l'effet de l'association azithromycine et hydroxychloroquine ne seraient pas retrouvés dans trois études ayant inclus de nombreux patients requérant de l'oxygène [99–101]**.**

Cette thérapeutique doit donc être utilisée de façon précoce dans l'histoire de la maladie.

L'azithromycine offre une couverture supplémentaire des pathogènes bactériens des voies respiratoires supérieures qui pourraient potentiellement jouer un rôle dans une infection concomitante ou secondaire. Ainsi, cet agent peut servir de filet de sécurité pour les patients atteints de Covid-19 contre l'échec clinique de la composante bactérienne de la pneumonie acquise dans la communauté [102,103].

De nombreux essais cliniques sont en cours afin d'évaluer l'effet de l'azithromycine dans la maladie Covid-19 seul, en association avec l'hydroxychloroquine ou en association avec d'autres molécules. (voir clinicaltrials.gov)

Doxycycline

Mécanisme d'Action

La doxycycline est un antibiotique à large spectre qui a des effets synergiques antiviraux et anti-inflammatoires lorsqu'il est associé à l'ivermectine. Ainsi, la doxycycline amortit la tempête de cytokines et prévient les lésions pulmonaires [103].

Comme les patients atteints de Covid-19 ont besoin à la fois d'un traitement antiviral et anti-inflammatoire et d'une protection contre les lésions pulmonaires, il est justifié d'étudier la thérapie combinée proposée. Comme la doxycycline est peu coûteuse et largement disponible, qu'elle présente un profil de tolérance sûr, elle constitue une option attrayante pour le traitement du Covid-19 ainsi que pour soulager potentiellement les séquelles pulmonaires et assurer également une protection contre les pneumonies bactériennes atypiques telles que *Mycoplasma pneumoniae* et *Legionella pneumophilia.*

Schéma posologique issu des données de la littérature

L'un des nombreux schémas posologiques est de 200 mg per os suivi de 100 mg per os 2 fois par jour pendant 5 jours et peut être étendu à 30 jours en cas de symptômes persistants ou de signes de surinfection bactérienne. La doxycycline peut être utile avec l'HCQ chez les patients pour lesquels l'association HCQ-azithromycine n'est pas souhaitée.

Aspirine

Mécanisme d'Action

De nouvelles études ont confirmé le fort **effet antiplaquettaire et anticoagulant de l'aspirine chez les patients atteints du Covid-19** (c'est-à-dire la réduction de l'hyperréactivité plaquettaire) [104], ce qui peut contribuer à **prévenir les complications majeures du Covid-19** comme la thrombose, l'embolie pulmonaire et les accidents vasculaires cérébraux chez les patients à haut risque.

Comme effet supplémentaire, l'aspirine à dose intermédiaire peut également réduire ou supprimer la toux sèche caractéristique du Covid-19. En effet, la toux sèche du Covid-19 semble être une toux induite par les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), médiée par les prostaglandines, et l'aspirine est bien connue pour inhiber les prostaglandines de type 2 et supprimer la toux des IEC [105].

Les études

Une étude américaine a montré que l'aspirine a un fort effet antiplaquettaire et anticoagulant chez les patients Covid-19, ce qui pourrait aider à prévenir les thromboses, les embolies et les accidents vasculaires cérébraux liés aux infections [104].

Une autre étude américaine a révélé une **réduction de la mortalité à 30 jours** chez les patients Covid-19 de 10,5% (groupe témoin) à 4,3% (avec l'aspirine) chez les vétérans prenant de l'aspirine [106].

Une étude rétrospective américaine portant sur 400 patients a révélé une **réduction de 43% des traitements aux soins intensifs** et une **réduction de 47% de la mortalité dans le groupe de patients traités précocement par l'aspirine** [107].

Corticostéroïdes / budésonide

Mécanisme d'Action

Les corticostéroïdes (prednisone, budésonide) réduisent l'inflammation systémique liée à la Covid-19. De plus, les corticostéroïdes inhalés empêchent la réplication du virus [108].

Les études

Une étude de l'Université d'Oxford, publiée dans le Lancet, a révélé une **réduction significative des visites aux services de soins urgents et des hospitalisations ainsi qu'un temps de récupération plus court chez les patients recevant du budésonide** (un médicament contre l'asthme) [109].

Une autre étude de l'Université d'Oxford a également révélé que le Budésonide inhalé aidait les personnes présentant un risque élevé de Covid-19 grave à se rétablir plus rapidement [110].

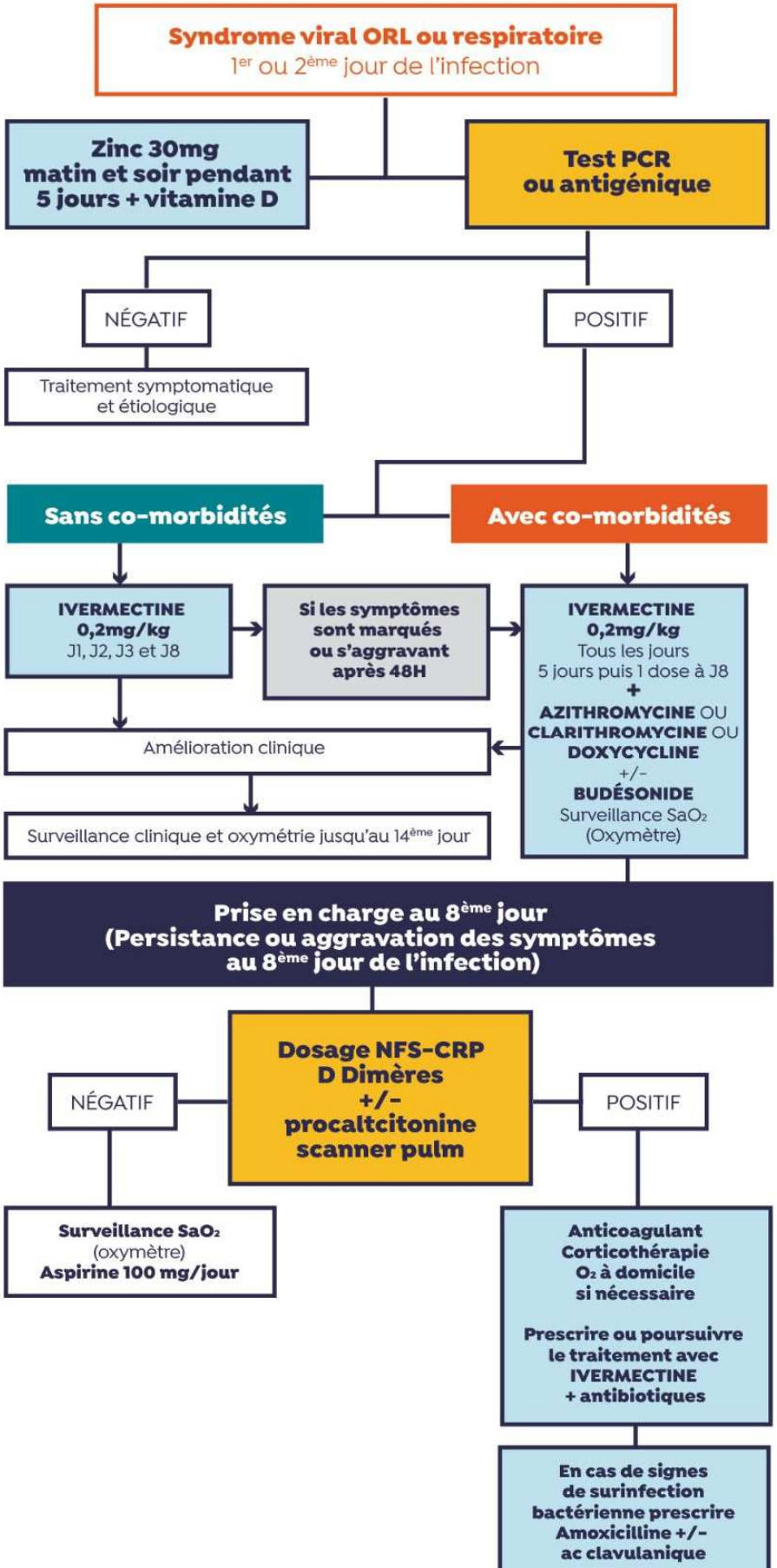
L'essai britannique PRINCIPLE a révélé que **le budésonide accélérait la guérison de 3 jours et réduisait les hospitalisations et les décès** de 10,3% à 8,5% [110].

Le protocole de traitement ambulatoire précoce élaboré par McCullough *et al.* recommande **l'utilisation de la prednisone si (et seulement si) des symptômes respiratoires liés à la Covid-19 se développent** [111].

REINFO COVID
QUESTIONNER - COMPRENDRE - AGIR

SANTÉ LIBRE
COORDINATION SANTÉ LIBRE

TRAITEMENT AMBULATOIRE PRÉCOCE : SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE



MODE D'EMPLOI DE L'ARBRE DÉCISIONNEL CONCERNANT LE TRAITEMENT AMBULATOIRE PRÉCOCE

Cet arbre décisionnel est issu d'une synthèse de la littérature des études et des protocoles concernant le traitement ambulatoire précoce de la Covid-19 ainsi que des expériences de terrain de milliers de médecins de par le monde.
Il est présenté ici pour éclairer les décisions du médecin face à son patient.
Il ne doit pas être utilisé en automédication. Un avis médical est nécessaire dans tous les cas pour adapter les traitements à chaque situation clinique. Ce qui veut dire aussi qu'en cas de symptômes évoquant une Covid-19 il est indispensable de consulter son médecin traitant avec qui vous pourrez évoquer ces pistes thérapeutiques.

PRISE EN CHARGE DÈS LES PREMIERS SYMPTÔMES (ENTRE J1 ET J3 DU DÉBUT DES SYMPTÔMES)

Un syndrome viral avec fièvre modérée, courbatures, fatigue, symptômes ORL +/- respiratoires vont évoquer une infection virale potentiellement à SARS-CoV-2.

2 prescriptions immédiates :

- **ZINC (gluconate ou bisglycinate)** à raison de 30mg matin et soir (ajouter 30mg le midi chez les patients de plus de 80kg) pour son action antivirale. A faire prendre après les repas. Pendant 5 jours puis à réévaluer en fonction de l'évolution des symptômes
- **Vitamine D :** une dose de charge (une ampoule de 50000 UI), puis une dose quotidienne de 4000 UI/jour pendant au moins 15 jours puis en fonction des besoins et du dosage sérique de la 25OHD2+D3

+ Faire réaliser un test PCR (ou un test antigénique éventuellement)

Si le test est négatif, on poursuivra le zinc 5 jours et on ajoutera un traitement symptomatique et/ou étiologique en fonction du diagnostic retenu. Une surveillance et un nouveau test PCR en fonction de l'évolution des symptômes peut etre envisagé.

Si la PCR est positive, la conduite à tenir dépendra des co-morbidités et des facteurs de risques de faire une forme de Covid grave. En particulier :

- Âge > 65 ans
- Obésité (IMC > 30)
- Diabète, surtout s'il mal équilibré
- HTA surtout si mal équilibrée
- Affection respiratoire chronique
- Insuffisance rénale chronique
- Sujet immunodéprimé

Si absence de facteurs de risque

- **IVERMECTINE à 0,2 mg/kg** à J1, J2, J3 et J8, à prendre pendant le repas; associé à un éventuel traitement symptomatique.

REINFO COVID
QUESTIONNER - COMPRENDRE - AGIR

SANTÉ LIBRE
COORDINATION SANTÉ LIBRE

RÉÉVALUATION ENTRE J3 ET J7

Si les symptômes ne s'améliorent pas ou s'aggravent
- même démarche thérapeutique que pour les patients avec comorbidités et facteurs de risques.

Si présence de comorbidités et/ou facteurs de risque
- **IVERMECTINE à 0,2 mg/kg** : tous les jours 5 jours puis 1 dose à J8, à prendre pendant le repas
+
- **Azithromycine 250 :** 2 comprimés le 1er jour puis 1 comprimé les 4 jours suivants **OU**
- **Clarithromycine 500 :** 1 comprimé matin et soir pendant 7 jours **OU**
- **Doxycycline 100 :** 1 comprimé matin et soir pendant 7 jours

En cas de co-morbidité respiratoire connue ou de symptômes plus marqués ajouter
- **Budésonide :** 400 µg matin et soir (la dose pourra être doublée, surtout en cas de fragilité respiratoire)
- Surveillance de la saturation en 0_2 (SaO_2) par oxymètre de doigt à domicile

L'hydroxychloroquine peut être une alternative à l'Ivermectine. Elle présente certaines précautions d'emploi qui font que l'Ivermectine parait être préférable en première intention.

SI LE PATIENT EST VU ENTRE LE 4E ET LE 7E JOUR DU DEBUT DE L'INFECTION avec des symptômes persistants et une PCR positive, le même traitement sera institué immédiatement

Si amélioration clinique, un simple traitement symptomatique pourra être poursuivi au-delà du 7e jour avec surveillance de l'oxymétrie et consultation à la moindre aggravation jusqu'au 14e jour.

Si le patient s'aggrave ou si les symptômes persistent au-delà du 7e jour ou si le patient est vu uniquement à partir du 8e jour avec des symptômes et une PCR positive :

Un bilan s'impose :
- NFS : une inversion de formule avec PNN bas signe plutôt une infection virale. Une élévation des leucocytes et des PNN orientera vers une surinfection bactérienne.
- CRP et LDH pour évaluer la gravité de l'inflammation
- Dosage de D-DIMERES. S'il dépasse 10 µg par année d'âge, il faut suspecter des microthromboses qui sont la principale complication de la 2e phase de la maladie
- Dosage de la procalcitonine qui permet d'évaluer la présence d'une surinfection bactérienne.
- Surveillance régulière de la Sa02 et de la fréquence respiratoire.

On peut compléter éventuellement par :
- Scanner pulmonaire pour évaluer l'étendue des lésions pulmonaires (images en verre dépoli)
- Bilan de thromboses et d'embolie pulmonaire si élévation forte des D-Dimères
- Gaz du sang

En cas de bilan rassurant = D-Dimères dans la norme et pas de signe de surinfection ni de thrombose :
- Ajouter Aspirine 75 ou 100 mg par jour
- Poursuivre Budésonide et l'antibiothérapie associée à l'Ivermectine en fonction des symptômes
- Traitement symptomatique

En cas de surinfection bactérienne :
- Modifier ou compléter l'antibiothérapie (Amoxicilline/ Ac clavulanique)

En cas de bilan évoquant la 2e phase de la Covid avec microthrombose et orage cytokinique, prescrire pendant 1 semaine minimum :
- Anticoagulant à dose préventive (HBPM ou Inhibiteur facteur Xa)
- Corticothérapie (en moyenne Dexaméthasone 6mg ou prednisolone 0,5mg/kg) pendant 6 jours minimum
- Poursuivre : Antibiotique + Ivermectine + Budésonide (ou remplacer Ivermectine par Hydroxychloroquine à raison de 200 mg matin et soir pendant 6 Jours du fait de son action sur le système immunitaire)

Ajouter éventuellement :
- Oxygène à domicile
- Antihistaminique (Loratidine)

A TOUT MOMENT,
Réévaluer régulièrement la situation et les critères nécessitant de déclencher l'hospitalisation.

RÉFÉRENCES

1. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog. 2010;6: e1001176–e1001176. doi:10.1371/journal.ppat.1001176

2. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FWJ, Chandrasekar PH. Duration of Symptoms and Plasma Cytokine Levels in Patients with the Common Cold Treated with Zinc Acetate. Ann Intern Med. 2000;133: 245–252. doi:10.7326/0003-4819-133-4-200008150-00006

3. Suara RO, Crowe Jr JE. Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48: 783–790. doi:10.1128/aac.48.3.783-790.2004

4. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015. doi:10.1002/14651858.CD001364.pub5

5. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv. 2020; 2020.05.02.20080036. doi:10.1101/2020.05.02.20080036

6. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, Chillón M, Nogués X, et al. Low zinc levels at clinical admission associates with poor outcomes in COVID-19. medRxiv. 2020; 2020.10.07.20208645. doi:10.1101/2020.10.07.20208645

7. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. Int J Infect Dis. 2020;99: 307–309. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.006

8. Derwand R, Scholz M, Zelenko V. COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study. Int J Antimicrob Agents. 2020;56: 106214. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106214

9. Dubourg G, Lagier JC, Brouqui P, Casalta JP, Jacomo V, La Scola B, et al. Low blood zinc concentrations in patients with poor clinical outcome during SARS-CoV-2 infection: is there a need to supplement with zinc COVID-19 patients? J Microbiol Immunol Infect. 2021. doi:10.1016/j.jmii.2021.01.012

10. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. Int J Infect Dis. 2020;100: 343–349. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.014

11. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? Biol Trace Elem Res. 2021;199: 550–558. doi:10.1007/s12011-020-02194-9

12. Ferder L, Giménez VMM, Inserra F, Tajer C, Antonietti L, Mariani J, et al. Vitamin D supplementation as a rational pharmacological approach in the COVID-19 pandemic. Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol. 2020;319: L941-L948. doi:10.1152/AJPLUNG.00186.2020

13. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin d on human health and disease. Nutrients. 2020;12: 2097. doi:10.3390/nu12072097

14. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. medRxiv. 2020; 2020.07.14.20152728.

doi:10.1101/2020.07.14.20152728

15. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017;356: i6583. doi:10.1136/bmj.i6583

16. Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2013;8: e65835. Available: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065835

17. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr. 2010;91: 1255–1260. doi:10.3945/ajcn.2009.29094

18. Yadav D, Birdi A, Tomo S, Charan J, Bhardwaj P, Sharma P. Association of Vitamin D Status with COVID-19 Infection and Mortality in the Asia Pacific region: A Cross-Sectional Study. Indian J Clin Biochem. 2021. doi:10.1007/s12291-020-00950-1

19. Bakaloudi DR, Chourdakis M. Is vitamin D deficiency associated with the COVID-19 epidemic in Europe? medRxiv. 2021; 2021.01.28.21250673. doi:10.1101/2021.01.28.21250673

20. Walrand S. Autumn COVID-19 surge dates in Europe correlated to latitudes, not to temperature-humidity, pointing to vitamin D as contributing factor. Sci Rep. 2021;11: 1981. doi:10.1038/s41598-021-81419-w

21. Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. J Med Virol. 2021;93: 2992–2999. doi:https://doi.org/10.1002/jmv.26832

22. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I, Dror Y, Giveon SM, Gillis D, et al. The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population. medRxiv. 2020; 2020.09.04.20188268. doi:10.1101/2020.09.04.20188268

23. Brenner H, Holleczek B, Schöttker B. Vitamin D insufficiency and deficiency and mortality from respiratory diseases in a cohort of older adults: Potential for limiting the death toll during and beyond the COVID-19 pandemic? Nutrients. 2020;12: 2488. doi:10.3390/nu12082488

24. Ahmed F. A Network-Based Analysis Reveals the Mechanism Underlying Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Virus in SARS-CoV-2 Infection. Front Immunol. 2020;11: 590459. doi:10.3389/fimmu.2020.590459

25. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny R, Quinton R, Rhodes J, et al. Vitamin D and COVID-19: Evidence and recommendations for supplementation. R Soc Open Sci. 2020;7: 201912. doi:10.1098/rsos.201912rsos201912

26. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. Nutrients. 2020;12: 988. doi:10.3390/nu12040988

27. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. J Infect Public Health. 2020;13: 1373–1380. doi:10.1016/j.jiph.2020.06.021

28. Miri M, Kouchek M, Rahat Dahmardeh A, Sistanizad M. Effect of High-Dose Vitamin D on Duration of Mechanical Ventilation in ICU Patients. Iran J Pharm Res IJPR. 2019;18: 1067–1072. doi:10.22037/ijpr.2019.1100647

29. 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. 2020; postgradmedj-2020-139065. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139065

30. 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. 2020;203: 105751. doi:https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751

31. Nogués X, Ovejero Crespo D, Quesada Gómez J, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol Treatment and COVID-19-Related Outcomes. SSRN Electron J. 2021. doi:10.2139/ssrn.3771318

32. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier J-M, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;204: 105771. doi:https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105771

33. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong M-F, et al. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. Nutrients. 2020. p. 3799. doi:10.3390/nu12123799

34. Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, Gazzano G, Croci M, Vitale G, et al. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. Aging (Albany NY). 2020;12: 24522–24534. doi:10.18632/aging.202307

35. Alcala-diaz JF, Limia-perez L, Gomez-huelgas R, Martin-escalante MD, Cortes-rodriguez B, Zambrana-garcia JL, et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19 : A Cohort Study. 2021;3: 1–13.

36. Loucera C, Peña-Chilet M, Esteban-Medina M, Muñoyerro-Muñiz D, Villegas R, Lopez-Miranda J, et al. Real world evidence of calcifediol use and mortality rate of COVID-19 hospitalized in a large cohort of 16,401 Andalusian patients. medRxiv. 2021; 2021.04.27.21255937. doi:10.1101/2021.04.27.21255937

37. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. In Vivo (Brooklyn). 2020;34: 3023–3026. doi:10.21873/invivo.12134

38. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;178: 104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787

39. Sen Gupta PS, Biswal S, Panda SK, Ray AK, Rana MK. Binding mechanism and structural insights into the identified protein target of COVID-19 and importin-α with in-vitro effective drug ivermectin. J Biomol Struct Dyn. 2020;0: 1–10. doi:10.1080/07391102.2020.1839564

40. Swargiary A. Ivermectin as a promising RNA-dependent RNA polymerase inhibitor and a therapeutic drug against SARS-CoV2: Evidence from in silico studies. Res Sq. 2020. Available: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-73308/v1

41. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer. Antiviral Res. 2020;177. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760

42. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. Inflamm Res. 2008;57: 524–529. doi:10.1007/s00011-008-8007-8

43. Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N, et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. Fundam Clin Pharmacol. 2009;23: 449–455. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19453757

44. Zhang X, Song Y, Xiong H, Ci X, Li H, Yu L, et al. Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. Int Immunopharmacol. 2009;9: 354–359. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19168156

45. Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, Grimaldi-Bensouda L, Lespine A, Berry F, et al. Oral ivermectin for a scabies outbreak in a long-term–care facility: Potential value in preventing COVID-19 and associated mortality? Br J Dermatol. 2021;184: 1207–1209. doi:10.1111/bjd.19821

46. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. Res Sq. 2020;PREPRINT: 1–9. Available: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v3

47. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. Int J Antimicrob Agents. 2021;57: 106248. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106248

48. Carvallo HE, Hirsch RR, Psaltis A, Contrera V. Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + Iota- Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. J Biomed Res Clin Investig. 2020;2: 1–6.

49. Shouman W, Hegazy A, Nafae R, Sileem A. Use of Ivermectin as a potential chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt : A Randomised clinical trial. J Clin Diagnostic Res. 2021;15: 27–32. doi:10.7860/JCDR/2021/46795.14529

50. Behera P, Patro BK, Singh AK, Chandanshive PD, Ravi Kumar SR, Pradhan SK, et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. PLoS One. 2021;16: e0247163. doi:10.1101/2020.10.29.20222661

51. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. medRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.09.10.20191619

52. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AlMashhadani MM, Aljabory AM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). medRxiv. 2020;2: 2–13. doi:10.1101/2020.07.07.20145979

53. Khan, M.S.I., Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, et al. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. Arch Bronconeumol. 2020;56: 816–830.

54. Morgenstern J, Redondo JN, de León A, Canela JM, Torres N, Tavares J, et al. The use of compassionate ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-19 at the Medical Center Bournigal and the Medical Center Punta Cana, Rescue

Group, Dominican Republic, from may 1. J Clin Trials. 2020;11: 9–12. doi:10.1101/2020.10.29.20222505

55. Alam MT, Murshed R, Bhiuyan E, Saber S, Alam RF, Robin RC. A Case Series of 100 COVID-19 Positive Patients Treated with Combination of Ivermectin and Doxycycline. J Bangladesh Coll Physicians Surg. 2020;38: 10–15. doi:10.3329/jbcps.v38i0.47512

56. 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. 2021;159: 85–92. doi:10.1016/j.chest.2020.10.009

57. Patel AN, Mba SSD, Grainger DW. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. https://kitasato-infection-control.info/swfu/d/COVID-19_Illness.pdf. 2020; 1–13. Available: https://ssrn.com/abstract=3580524

58. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv. 2020;48. doi:https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345

59. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial (preprint). Res Sq. 2020; 1–18. Available: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1

60. Spoorthi V, Sasank S. Utility of Ivermectin and Doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV-2. Int Arch Integr Med. 2020;7: 177–182. Available: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-146744358

61. Chamie J. Real-World Evidence : The Case of Peru Causality between Ivermectin and COVID-19 Infection Fatality Rate. 2020.

62. Abdulamir AS, Ahmed S, Asghar A, Babalola OE, Basri R, Chachar AZK, et al. Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. Res Sq. 2021.

63. Kory P. Review of the Emerging Evidence Supporting the Use of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. Front Line COVID-19 Crit Care Alliance. 2021; 1–21.

64. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, et al. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. Am J Ther. 2021;1: e1–e27. doi:doi: 10.1097/MJT.0000000000001402

65. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov. 2020;6: 16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0

66. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30: 269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0

67. 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. 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

68. Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. Microb Pathog. 2020;145: 104228. doi:https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104228

69. Gautret P, Million M, Jarrot P-A, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. Expert Rev Clin Immunol. 2020;16: 1159–1184. doi:10.1080/1744666X.2021.1847640

70. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020;14: 72–73. doi:10.5582/bst.2020.01047

71. Roussel Y, Raoult D. Influence of conflicts of interest on public positions in the COVID-19 era, the case of Gilead Sciences. New microbes new Infect. 2020;38: 100710. doi:10.1016/j.nmni.2020.100710

72. Million M, Gautret P, Colson P, Roussel Y, Dubourg G, Chabriere E, et al. Clinical efficacy of chloroquine derivatives in COVID-19 infection: comparative meta-analysis between the big data and the real world. New Microbes New Infect. 2020;38: 100709. doi:https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100709

73. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020; 2020.03.22.20040758. doi:10.1101/2020.03.22.20040758

74. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. J Mol Cell Biol. 2020;12: 322–325. doi:10.1093/jmcb/mjaa014

75. 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. 2020;369: m1849. doi:10.1136/bmj.m1849

76. Chen L, Zhang Z-Y, Fu J-G, Feng Z-P, Zhang S-Z, Han Q-Y, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. medRxiv. 2020; 2020.06.19.20136093. doi:10.1101/2020.06.19.20136093

77. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2020;384: 417–427. doi:10.1056/NEJMoa2021801

78. Guérin V, Lévy P, Thomas J-L, Lardenois T, Lacrosse P, Sarrazin E, et al. Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate COVID-19. Asian J Med Heal. 2020;18: 45–55. doi:10.9734/ajmah/2020/v18i730224

79. Hong KS, Jang JG, Hur J, Lee JH, Kim HN, Lee W, et al. Early Hydroxychloroquine Administration for Rapid Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Eradication. Infect Chemother. 2020;52: 396–402. Available: https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.3.396

80. Bernabeu-Wittel M, Ternero-Vega JE, Nieto-Martín MD, Moreno-Gaviño L, Conde-Guzmán C, Delgado-Cuesta J, et al. Effectiveness of a On-site Medicalization Program for Nursing Homes With COVID-19 Outbreaks. Journals Gerontol Ser A. 2021;76: e19–e27. doi:10.1093/gerona/glaa192

81. Ip A, Ahn J, Zhou Y, Goy AH, Hansen E, Pecora AL, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of outpatients with mildly symptomatic COVID-19: a multi-center observational study. BMC Infect Dis. 2021;21: 72. doi:10.1186/s12879-021-05773-w

82. Su Y, Ling Y, Ma Y, Tao L, Miao Q, Shi Q, et al. Efficacy of early hydroxychloroquine treatment in preventing COVID-19 pneumonia aggravation, the experience from Shanghai, China. Biosci Trends. 2020. doi:10.5582/BST.2020.03340

83. Mokhtari M, Mohraz M, Gouya MM, Namdari Tabar H, Tabrizi J-S, Tayeri K, et al. Clinical outcomes of

patients with mild COVID-19 following treatment with hydroxychloroquine in an outpatient setting. Int Immunopharmacol. 2021;96: 107636. doi:https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107636

84. Million M, LAGIER J-C, TISSOT-DUPONT H, PAROLA P, BROUQUI P, RAOULT D. Early Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin in 10,429 COVID-19 Outpatients: A Monocentric Retrospective Cohort Study. preprint. 2021;Mai. doi:https://doi.org/10.35088/vadm-jx92

85. Venditto VJ, Haydar D, Abdel-Latif A, Gensel JC, Anstead MI, Pitts MG, et al. Immunomodulatory Effects of Azithromycin Revisited: Potential Applications to COVID-19. Front Immunol. 2021;12: 1–19. doi:10.3389/fimmu.2021.574425

86. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. Int J Antimicrob Agents. 2020;56: 106053. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106053

87. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. Eur Respir J. 2010. doi:10.1183/09031936.00095809

88. Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, et al. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. Antiviral Res. 2009. doi:10.1016/j.antiviral.2009.05.003

89. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016. doi:10.1073/pnas.1618029113

90. Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. J Antibiot (Tokyo). 2019. doi:10.1038/s41429-019-0204-x

91. Zeng S, Meng X, Huang Q, Lei N, Zeng L, Jiang X, et al. Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo. Int J Antimicrob Agents. 2019. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.12.009

92. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur Respir J. 2007. doi:10.1183/09031936.00029206

93. 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. 2019. doi:10.1016/j.ijid.2019.01.041

94. 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. 2017. doi:10.1016/j.antiviral.2017.05.008

95. Higashi F, Kubo H, Yasuda H, Nukiwa T, Yamaya M. Additional treatment with clarithromycin reduces fever duration in patients with influenza. Respir Investig. 2014. doi:10.1016/j.resinv.2014.05.001

96. Kakeya H, Seki M, Izumikawa K, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S, et al. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: A multicenter, open-label, randomized study. PLoS One. 2014. doi:10.1371/journal.pone.0091293

97. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Med Infect Dis. 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738

98. 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. 2020;36. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101791

99. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme 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. Medecine et Maladies Infectieuses. 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006

100. 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. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31862-6

101. 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. 2020. doi:10.1056/nejmoa2019014

102. Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A, Abraham I, Al Mohajer M, Kalil AC, et al. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017;17: 1–7. doi:10.1186/s12879-017-2495-5

103. Malek AE, Granwehr BP, Kontoyiannis DP. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. IDCases. 2020;21: e00864. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00864

104. Kanth Manne B, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. Blood. 2020;136: 1317–1329. doi:10.1182/blood.2020007214

105. Tenenbaum A, Grossman E, Shemesh J, Fisman EZ, Nosrati I, Motro M. Intermediate but not low doses of aspirin can suppress angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. Am J Hypertens. 2000;13: 776–782. doi:10.1016/S0895-7061(00)00268-5

106. Osborne TF, Veigulis ZP, Arreola DM, Mahajan SM, Roosli E, Curtin CM. Association of mortality and aspirin prescription for COVID-19 patients at the Veterans Health Administration. PLoS One. 2021;16: 5–14. doi:10.1371/journal.pone.0246825

107. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, et al. Aspirin Use Is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. Anesth Analg. 2021;132: 930–941. doi:10.1213/ANE.0000000000005292

108. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. J Virol. 2020;95: 1–14. doi:10.1128/jvi.01648-20

109. Ramakrishnan S, Nicolau D V, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021;19: 1–10. doi:10.1016/s2213-2600(21)00160-0

110. Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. medRxiv. 2021. doi:10.1101/2021.04.10.21254672

111. McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, Lerma E, Tumlin J, Wheelan KR, et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. Am J Med. 2021;134: 16–22. doi:10.1016/j.amjmed.2020.07.003