

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Saad Dahlab Blida

Faculté De Médecine Département de Pharmacie



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de
Docteur en pharmacie**

Intitulé :

Les médicaments innovants anti Covid 19

Session 2022

Présenté par :

- **LALIAOUI Nabil**
- **MELLAKHI Younes**
- **MAGRAOUI Abdelhak**

Membres du jury :

- **Pr O. BENAZIZ** Présidente (maître de conférences en pharmacie galénique)
- **Dr S. MELIANI** examinatrice (maître assistante en pharmacognosie)
- **Dr A. Briki** examinatrice (maître assistante en pharmacologie)

Encadré par : **Dr L. LACEB** (Maitre Assistante en chimie thérapeutique)

REMERCIEMENT

Tout d'abord, nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir donné les moyens, la force et la patience durant toutes ces années d'étude, afin que nous puissions en arriver là et pouvoir réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier et témoigner toute notre reconnaissance :

*À notre encadreur **Dr L. LACEB** qui a proposé le thème de ce mémoire, pour ses conseils et son temps consacré afin de réaliser ce travail.*

*Aux membres du jury, **Pr O. BENAZIZ** , **Dr S. MELIANI**, et **Dr A. Briki**, qui nous ont fait l'honneur d'accepter de juger se modeste travail, d'apporter leurs réflexions et leurs critiques scientifiques. Veuillez trouver ici l'expression de notre plus grande estime et de notre profond respect.*

Merci

DÉDICACES

Avant tout, je tiens à remercier « Dieu » le tout puissant et Miséricordieux, qui m'a donné la force, le courage et la patience pour Accomplir ces études ainsi que ce travail.

Je dédie ce travail ;

À mes parents et mes frères qui n'ont jamais cessé de m'encourager et me soutenir, plus particulièrement à ma chère et tendre mère « Fouzia » pour laquelle aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien-être depuis toujours.

À mes grands-parents

À toute ma famille, oncles, tantes, cousins et cousines

À tous mes amis, plus particulièrement

À mon groupe de travail, sans qui ce travail n'aura jamais vu le jour

À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

À toutes les personnes qui me sont chères

Merci

Abdelhak

Avant tout, je tiens à remercier « Dieu » le tout puissant et Miséricordieux, qui m'a donné la force, le courage et la patience pour Accomplir ces études ainsi que ce travail.

Je dédie ce travail ;

À mes chers parents, je vous dois tout et je ne saurai jamais vous le rendre assez. Pour tout ce que vous avez fait pour moi , votre amour et vos sacrifices , vous m'avez inculquée les principes et les bonnes manières , toujours là à me soutenir et à m'encourager depuis ma tendre enfance , à me forger sur la foi , la volonté et la persévérance . Vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Vous êtes mon meilleur exemple et ma fierté, je vous aime du plus profond de mon cœur, qu'Allah vous protège et vous garde pour moi.

À mes chers frères et sœurs Qui je le sais ma réussite est très importante pour vous. Que Dieu vous paye Pour tous vos bienfaits.

À la mémoire de mes grands-pères et de mes grands-mères.

À tous mes amis, plus particulièrement.

À mon groupe de travail, sans qui ce travail n'aura jamais vu le jour

À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la

Réalisation de ce travail.

À tous mes enseignants des différents cycles.

À toutes les personnes qui me sont chères.

Merci

Younes

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude à mes chers parents ; qui ont sacrifié leur vie pour notre réussite et nous ont éclairé le chemin par leurs conseils judicieux.

J'espère qu'un jour, je pourrais leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leur prête bonheur et longue vie.

Je dédie aussi ce travail à ma famille, mes amies, mon groupe de travail et tous mes professeurs qui m'ont enseigné et à tous ceux qui me sont chers.

Nabil

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
CHAPITRE I.....	4
Généralités sur la maladie du COVID-19.....	4
I. HISTORIQUE.....	5
II. PROPRIÉTÉS VIRA.....	5
II.1. Taxonomie, classification et structure.....	5
II.2. Génome.....	6
III. MUTATIONS DU SARS-COV-2.....	6
III.1. Variant d'intérêt.....	7
III.2. Variant préoccupant.....	7
III.3. Variant Omicron.....	7
IV. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	8
IV.1. Réservoir de virus.....	8
IV.2. Transmissions de virus.....	9
IV.3. Contagiosité.....	9
IV.4. Le taux de reproduction.....	10
IV.5. Position du Covid-19 en Algérie.....	10
IV.6. Facteurs des risques.....	11
V. PHYSIOPATHOLOGIE.....	11
V.1. Cycle de réplication du SARS-CoV-2.....	12
V.2. Rôle paradoxal de l'ACE2.....	13
VI. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA COVID-19.....	14
VII. DIAGNOSTIC DE LA COVID-19.....	16
VII.1. Diagnostic clinique.....	16
VII.1.1. Interrogatoire : Il est important de questionner le patient afin de.....	16
VII.1.2. Signes indiquent une hospitalisation.....	16
VII.2. Diagnostic biologique.....	16
VII.2.1. Tests virologiques.....	17
VII.2.2. Tests antigéniques.....	17
VII.2.3. Tests sérologiques.....	17
VII.3. Diagnostic radiologique.....	18
VIII. TRAITEMENT ET PRÉVENTION DE LE COVID-19.....	19
VIII.1. Prévention.....	19
VIII.2. Vaccination.....	21

VIII.3.	Prise en charge thérapeutique de la Covid-19	21
VIII.3.1.	Prise en charge des formes bénignes de la maladie	21
VIII.3.2.	Prise en charge de la Covid-19 sévère ; traitement de la pneumonie sévère 21	
VIII.3.3.	Prise en charge de la Covid-19 avec état critique	21
VIII.3.4.	Prévention des complications chez les patients atteints de Covid-19 hospitalisés	22
VIII.3.5.	Autres médications	23
CHAPITRE II	24
GÉNÉRALITÉS SUR LES ESSAIS CLINIQUES	24
I.	DÉFINITION ET HISTORIQUE	25
I.1.	Définition d'un essai clinique	25
I.2.	Historique.....	25
II.	LES PHASES DES ESSAIS CLINIQUES	26
II.1.	Phase 0 (exploratoires)	26
II.2.	Phase I.....	27
II.3.	Phase II.....	27
II.4.	Phase III.....	28
II.5.	Phase IV (essais post AMM)	29
III.	TYPES DE L'ÉTUDE CLINIQUE.....	29
III.1.	Essai ouvert / en aveugle	30
III.2.	Essai randomisé.....	30
III.3.	Essais comparatif / non comparatif.....	31
III.4.	Essai en groupes parallèles	31
III.5.	Essai croisé "Cross over"	32
III.6.	Autres types d'études	32
IV.	LES ACTEURS DE L'ÉTUDE CLINIQUE.....	33
IV.1.	Le promoteur.....	33
IV.2.	L'investigateur	34
IV.3.	Société de recherche contractuelle	34
IV.4.	Le moniteur	34
IV.5.	Assistant de Recherche Clinique (ARC)	35
IV.6.	Les scientifiques de laboratoires	35
IV.7.	Le coordinateur	35
IV.8.	Le pharmacien hospitalier	35
IV.9.	Les participants à l'étude.....	35
IV.10.	L'auditeur.....	36
IV.11.	L'inspecteur	36

V.	LES DOCUMENTS DE L'ÉTUDE CLINIQUE	36
V.1.	La brochure de l'investigateur.....	36
V.2.	Le protocole	37
V.3.	Le cahier d'observation (CRF).....	37
V.4.	Les procédures opératoires standards (SOP).....	37
V.5.	Le rapport d'étude	37
VI.	LA RECHERCHE CLINIQUE EN ALGÉRIE	37
VII.	ESSAIS CLINIQUES EN PÉRIODE DE PANDÉMIE DU COVID-19	38
	CHAPITRE III	40
	MEDICAMENTS INNOVANTS ANTICOID-19	40
I.	ANTICORPS MONOCLONAUX	41
I.1.	CASIRIVIMAB / IMDEVIMAB	41
I.1.1.	INFORMATIONS ADMINISTRATIVES.....	41
I.1.2.	INTRODUCTION.....	42
I.1.3.	AUTORISATION D'UTILISATION	42
I.1.4.	CARACTERISTIQUES PHARMACEUTIQUES	43
I.1.5.	PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	45
I.1.6.	ESSAIS CLINIQUES	50
I.1.7.	INDICATION THERAPEUTIQUE	55
I.1.8.	EFFETS INDISERABLES.....	56
I.2.	SOTROVIMAB	57
I.2.1.	INTRODUCTION.....	57
I.2.2.	CARACTERISTIQUES PHARMACEUTIQUES	57
I.2.3.	PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	59
I.2.4.	ESSAIS CLINIQUES	61
I.2.5.	AUTORISATION D'UTILISATION	64
I.2.6.	DONNES DE SECURITE PRÉCLINIQUE	65
I.2.7.	INDICATION THERAPEUTIQUE	65
I.2.8.	POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	65
I.2.9.	EFFETS INDISERABLES.....	65
I.3.	TOCILIZUMAB	67
I.3.1.	INTRODUCTION.....	67
I.3.2.	FORMES PHARMACEUTIQUES	67
I.3.3.	PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES	68
I.3.4.	PHARMACOCINÉTIQUE	69
I.3.5.	INDICATIONS ET PLACE DANS LA STRATÉGIE THERAPEUTIQUE DU COVID-19.....	70

I.3.6.	POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	70
I.3.7.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	71
I.3.8.	GROSSESSE ET ALAITEMENT	71
I.3.9.	BILAN PRÉ-THERAPEUTIQUE	72
I.3.10.	ESSAIS CLINIQUES	72
II.	ANTIVIRAUX.....	75
II.1.	MOLNUPIRAVIR.....	75
II.1.1.	INTRODUCTION.....	75
II.1.2.	PRÉSENTATION ET DOSAGE.....	75
II.1.3.	STRUCTURE CHIMIQUE	76
II.1.4.	SYNTHÈSE CHIMIQUE	76
II.1.5.	MÉCANISME D'ACTION.....	77
II.1.6.	PHARMACOCINÉTIQUE	78
II.1.7.	ACTIVITÉ ANTIVIRALE ET RÉSISTANCE	79
II.1.8.	ESSAIS THÉRAPEUTIQUES.....	80
II.1.9.	AUTORISATION DE MIESE SUR LE MARCHE (AMM).....	82
II.1.10.	SECURITE.....	83
II.2.	NIRMATRELVIR / RITONAVIR	84
II.2.1.	INTRODUCTION.....	84
II.2.2.	PRÉSENTATION ET DOSAGE.....	84
II.2.3.	STRUCTURE CHIMIQUE	85
II.2.4.	MÉCANISME D'ACTION.....	86
II.2.5.	PHARMACOCINÉTIQUE	87
II.2.6.	ESSAIS CLINIQUES	88
II.2.7.	AUTORISATION DE MISSE SUR LE MARCHE (AMM).....	90
II.2.8.	EFFICACITÉ ANTIVIRALE ET RÉSISTANCE.....	90
II.2.9.	SECURITE.....	91
II.2.10.	CONSEILS AUX PATIENTS	92
III.	ANTIPARASITAIRES.....	94
III.1.	IVERMECTINE.....	94
III.1.1.	INTRODUCTION.....	94
III.1.2.	Structure chimique	94
III.1.3.	FORMES PHARMACEUTIQUES.....	95
III.1.4.	Mécanisme d'action.....	95
III.1.5.	HYPOTHÈSES MÉCANISTIQUES DE L'ACTION ANTIVIRALE DE L'IVERMECTINE CONTRE LE SARS-CoV-2	96
III.1.6.	PHARMACOCINÉTIQUE	97
III.1.7.	ESSAIS CLINIQUES	98

III.1.8.	Effets indésirables	100
III.1.9.	Contre-indications	100
III.1.10.	Précautions d'emploi	100
III.1.11.	Interactions médicamenteuses	101
IV.	DISCUSSION	102
	CONCLUSION GENERALE	104
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Situation épidémiologique du Covid-19 en Algérie le 06/06/2022.....	11
Tableau 2: Symptômes courants, moins fréquents et rares chez les adultes atteints de la COVID- 19.	15
Tableau 3 : Résultats et interprétations des tests de sérologie de SARS-CoV-2.....	18
Tableau 4: Résumé des paramètres pharmacocinétiques du casirivimab et de l'imdevimab après l'administration d'une dose unique par voie IV de 1200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab).....	47
Tableau 5: Résumé des paramètres pharmacocinétiques du casirivimab et de l'imdevimab après l'administration d'une dose unique par voie SC de 1200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab).....	47

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : structure et taxonomie du SARS-CoV-2.....	6
Figure 2 : le génome du SARS-CoV-2.....	6
Figure 3 : Rhinolophus affinis.....	8
Figure 4 : Manis javanica.....	8
Figure 5 : période de contagiosité de l'infection au SARS-CoV-2.....	10
Figure 6 : Le cycle viral du SARS-CoV-2.....	12
Figure 7 : Rôle de l'ECA et de l'ACE2 dans la modulation de la pression artérielle dans le système rénine-angiotensine (RAS).....	13
Figure 8 : Tests de diagnostic rapide de SARS-CoV-2.....	18
Figure 9 : RX du thorax ; pneumopathie alveolo-interstitielle bilatérale prédominante aux bases chez un Covid positif.....	19
Figure 10 : différentes phases d'un essai clinique Phase 0 (exploratoires).....	26
Figure 11 : types d'études cliniques.....	30
Figure 12 : Début des essais en Europe et aux États-Unis par année de 2010 à 2020.....	39
Figure 13 : structure de casirivimab et de imdevimab.....	44
Figure 14 : Mécanisme d'action d'un mAb en bloquant la liaison de la protéine S du SRAS-CoV-2 et du récepteur ACE2 humain.....	46
Figure 15 : carte des liaisons disulfure.....	58
Figure 16 : Mécanisme d'action de tocilizumab.....	68
Figure 17	76
Figure 18 : structure du molnupiravir.....	76
Figure 19 : Une synthèse à haut rendement d'EIDD-2801 à partir d'uridine.....	77
Figure 20 : mécanisme d'action du molnupiravir.....	78
Figure 21 : Métabolisme du molnupiravir.....	78
Figure 22	85
Figure 23	85
Figure 24	86
Figure 25 : sites d'action des médicaments anti covid-19.....	87
Figure 26 : Structure chimique de l'ivermectine.....	95
Figure 27 : mécanisme d'action d'ivermectine.....	96

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE2 : l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2	DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire
AcM : anticorp monoclonal.	ECA2 : Angiotensin converting enzyme 2
ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps	ECMO : Oxygénation par membrane extracorporelle
ADCP : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps	ECR : essais contrôlés randomisés.
ADN : Acide Désoxyribonucléique.	EI : événements indésirables
ALT : Alanine aminotransférase	EMA : l'Agence européenne des médicaments.
AMC : autorisation de mise sur le marché conditionnelle.	EUA : autorisation d'utilisation d'urgence
AMM : Autorisation de mise sur le marché, : Autorisation de Mise sur le Marché	FDA : Food and Drug Administration
ARC : Assistant de Recherche Clinique.	FiO2 : Fraction inspirée en Oxygène.
ARN : Acide ribonucléique	GluCl : Les canaux chlorure glutamate-dépendants
AST : Aspartate aminotransférase	GSK : GlaxoSmithKline
ATC : Anatomical Therapeutic Chemical Classification	HC : chaînes polypeptidique lourdes
AVC : accident vasculaire cérébral	IC : intervalle de confiance
BI : La brochure de l'investigateur.	ICTV : comité international de taxonomie virale
BID : dose biquotidienne	IgG : Immunoglobulines G.
CC50 : concentration cytotoxique à 50 %	IgM : Immunoglobulines M.
CDC : Complement-dependent cytotoxicity	IL-6 : Interleukin-6
CE 50 : concentration efficace demi-maximale	IL-6Rα : Interleukin-6 receptor α
CHMP : comité des médicaments à usage humain.	ITM : population en intention de traiter modifiée
CHO : cellules d'ovaire de hamster.	ITT : la population en intention de traiter
CI50 : concentration inhibitrice médiane	IV : intra-veineuse
Cmax : concentrations sériques maximales	KD : constantes de dissociation
COVID-19 : Coronavirus disease 2019	ACE2 : l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes	LC : chaînes polypeptidique légères
CRO : Contract Research Organizations.	MENA : Middle East and North Africa.
CSG : groupe d'étude des Coronaviridae	MERS-CoV : Middle east respiratory syndrome coronavirus
CTP : cytidine triphosphate	mFAS : modified full analysis set
CYP : Cytochrome P	MHLW : Ministère de la Santé, du Travail et des Affaires sociales.

MHRA :Medicines and Healthcare products
Regulatory Agency.

ml : Millilitre.

MLM : la moyenne des moindres carrés

mmHg : Millimètre de mercure.

mmol/L: Milli mole / litre.

NK : cellules natural killer

OME : Oxygénation par Membrane
Extracorporelle.

OR : odds ratio

ORF : Open Reading Frames

PA : Pression Artérielle Systolique.

PAM : Pression Artérielle Moyenne.

PaO₂ : Pression partielle de l'O₂

PIT : Poids Idéal Théorique.

PK : pharmacocinétique

pp1ab : Polyprotéines 1a

PRNT50 : l'épreuve de séroneutralisation par
réduction des plages de lyse

RaTG13/2013 : Rhinolophus affinis (espèce
porteuse) Tongguan (le lieu de découverte)
2013

RBD : Receptor binding domain

RdRP : Protéases et ARN polymérase ARN
dépendant

RR : rapport des taux

RT-PCR : Réaction de Polymérisation en
Chaîne par Transcription Inverse.

RX : Rayon X.

SARS-CoV : Severe acute respiratory
syndrome related coronavirus

SC : sous-cutanée

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire
Aiguë.

SOC : soins standards seuls

SOP : procédures opératoires standards.

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène., :
Saturation pulsée en oxygène.

SRAA : Système rénine-angiotensine-
aldostérone

SRAS-CoV-2 : Severe acute respiratory
syndrome coronavirus 2

T_{1/2} : Temps de demi-vie plasmatique.

TCZ : TOCILIZUMAB

TDM : Tomodensitométrie.

TGA : Therapeutic Goods Administration.

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à
sérine 2

TWA : moyenne pondérée dans le temps

UE :Union européenne.

UTP : uridine triphosphate

Vero E6 :ignée cellulaire utilisée pour les
cultures cellulaires

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VIR-7831 : sotrovimab

VLP : Pseudo-particules virales

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique responsable de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, un nouveau virus s'est propagé à l'échelle mondiale, et ce depuis décembre 2019, avec plus de 500 millions de cas confirmés et plus de 6 millions de décès. C'est une pandémie à maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) due à un pathogène, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2).

Il a été démontré que le SRAS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) à titre de corécepteur d'entrée virale. Les symptômes les plus fréquents de la maladie sont la fièvre, la toux et la fatigue, en plus d'autres symptômes respiratoires et généraux possibles. Toutefois, les personnes atteintes de la COVID-19 peuvent également être asymptomatiques.

Le développement d'agents anti- SRAS-CoV-2 efficaces et faciles à administrer est prévu de toute urgence pour réduire la charge virale la transmission, la gravité de la maladie, l'hospitalisation et même les décès.

Le processus de sélection de nouveaux médicaments contre le COVID-19 pourrait être basé sur l'identification de toutes les cibles spécifiques disponibles, y compris les cibles liées à la prévention de la transmission, les cibles impliquées dans les différentes étapes du cycle de vie du SRAS-CoV-2 ou les cibles liées à l'un des symptômes potentiellement mortels de l'infection. Des cibles supplémentaires doivent être envisagées pour différentes catégories de patients présentant des comorbidités telles que les patients âgés, obèses, cardiovasculaires, pulmonaires, rénaux, diabétiques, immunodéprimés et autres, qui sont plus susceptibles de développer une maladie grave à la suite d'une infection au SRAS- CoV-2.

Le parcours d'un médicament innovant, de la phase de recherche à son introduction sur le marché, passe par une étape déterminante et cruciale dénommée « essai clinique » ou « étude clinique » qui présente la preuve de l'efficacité et de la fiabilité conditionnant la commercialisation de ce produit.

L'objectif de notre travail est de regrouper dans un seul manuscrit les nouvelles molécules destinées à traiter la maladie du COVID-19 ayant données des résultats satisfaisant lors des essais cliniques.

Pour satisfaire ces objectifs, le présent travail est organisé comme suit :

1. Un premier chapitre comportant des généralités sur la maladie du COVID-19.
2. Un second chapitre est consacré aux différentes étapes et types d'essais cliniques.
3. En dernier, un recueil de six différentes molécules anticovid19 a été établi en donnant les différentes caractéristiques de chacune d'elles.

CHAPITRE I :

Généralités sur la maladie du COVID-19

I. HISTORIQUE

Une épidémie de pneumonies, décrite à l'époque comme d'allure virale de cause inconnue a émergé dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine) en décembre 2019. Le 9 janvier 2020, la découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée officiellement par les autorités sanitaires chinoises et l'organisation mondiale de la santé. D'abord appelé 2019-ncov puis SARS-CoV-2 par le groupe de travail Coronavirus du comité international de taxonomie des virus, ce virus est différent du virus SARS-CoV responsable de l'épidémie de SARS en 2003. Il est également différent du virus MERS-CoV responsable d'une épidémie évoluant depuis 2012 au Moyen-Orient. Il s'agit d'un Beta coronavirus probablement transmis à l'homme par le pangolin, sur le marché de fruits de mer de Huanan. La transmission interhumaine a entraîné la propagation du virus vers la Thaïlande puis vers d'autres pays, causant une pandémie aujourd'hui [1]. Ce nouveau virus est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée Covid-19 (pour Corona Virus Disease 2019) [2].

II. PROPRIÉTÉS VIRALES

II.1. Taxonomie, classification et structure :

Initialement nommé 2019-nCoV pour 2019 nouvel coronavirus, le groupe d'étude des Coronaviridae (CSG) du comité international de taxonomie virale (ICTV) lui attribue le nom de SARS-CoV-2 pour Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 [3]. Le SARS-CoV-2 est un virus à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire de polarité positive et à enveloppe phospholipidique sphérique renfermant une nucléocapside de symétrie hélicoïdale composée de la protéine structurale de capsid N. L'enveloppe porte 4 glycoprotéines structurales (S, HE, M et E) illustrées dans la figure 1. La protéine Spike S responsable de l'entrée du virus dans la cellule après fixation sur le récepteur ACE2 est composée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison à l'ACE2 et S2 responsable de la fusion avec la membrane cellulaire [4].

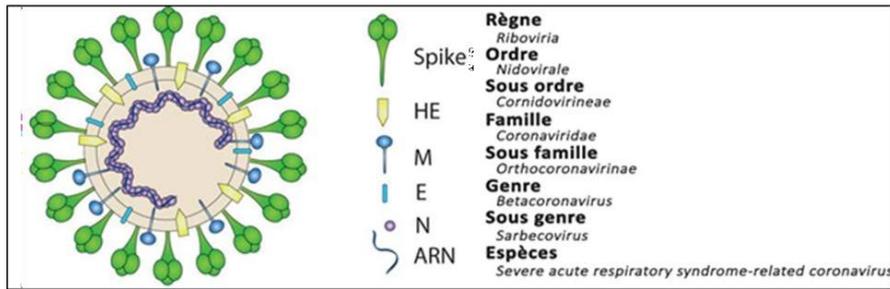


Figure 1 : structure et taxonomie du SARS-CoV-2

II.2. Génome

Il s'agit d'un ARN monocaténaire segmenté positivement polarisé et présentant 79% de similitude avec le SARS-CoV et 50% avec le MERS-CoV. Il possède 11 cadres de lecture ouverts (ORF ou Open Reading Frames), dont le premier appelé ORF1 (ORF1a/ORF1b) représente deux tiers du génome et code pour une poly protéine pp1ab secondairement clivée en 16 protéines non structurales impliquées dans la transcription et la réplication virale (Protéases et ARN polymérase ARN dépendant (RdRP)). Le reste des ORF codent pour les protéines structurales (S, E, M, N) et des protéines accessoires (voir figure 2) [5].

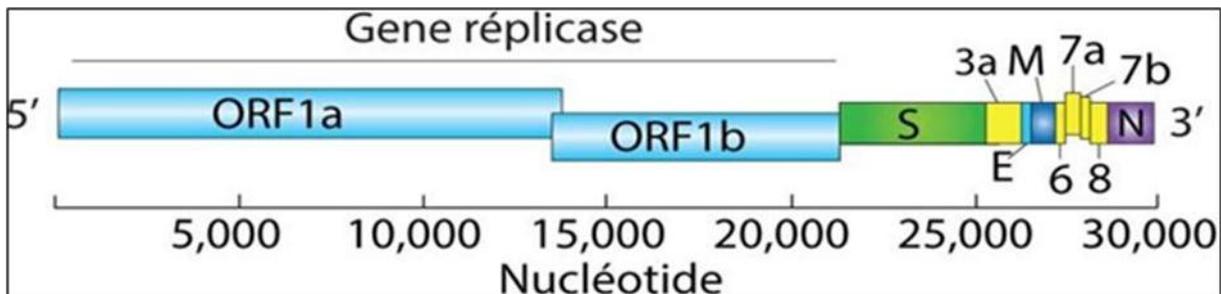


Figure 2: le génome du SARS-CoV-2

III. MUTATIONS DU SARS-COV-2

L'organisation mondiale de la santé classe les variantes du SARS-CoV-2 en variantes intéressants et en variantes préoccupants

III.1. Variant d'intérêt

Variant ayant un impact épidémiologique ou clinique potentiel sur la gravité de la maladie, la transmissibilité ou l'efficacité vaccinale et qui est sous surveillance [6].

III.2. Variant préoccupant

Variant ayant un impact épidémiologique ou clinique démontré sur la gravité de la maladie, la transmissibilité du virus ou l'efficacité vaccinale et qui est sous surveillance rehaussée.

Actuellement, deux variantes du SRAS-CoV-2, Delta (B.1.617.2 et sous-lignées AY. *) et Omicron (B.1.1.529 et sous-lignées BA. *), sont considérés comme des variantes préoccupants et font l'objet d'une surveillance rehaussée en raison des impacts qu'ils peuvent avoir sur l'évolution de la pandémie de COVID-19. Selon les études disponibles, les variantes présentés ici sont plus généralement plus transmissibles et associés à un risque accru de maladie grave (hospitalisation), de réinfections ou d'infections post-vaccination comparativement aux autres variantes en circulation.[6]

III.3. Variant Omicron

Le variant du SRAS-CoV-2 désigné Omicron (lignée parentale B.1.1.529) a rapidement remplacé le variant Delta au titre de variant dominant à l'échelle mondiale en décembre 2021. Il a été responsable de la 5^e vague de cas de la COVID-19 au Québec. Sur la base de la présente revue de la littérature sur les caractéristiques épidémiologiques d'Omicron (excluant les données sur la sous-lignée BA.2) mesurées entre novembre 2021 et février 2022, il est possible de tirer les constats suivants :

- le variant Omicron était plus contagieux que le variant Delta selon les résultats de plusieurs indicateurs de transmissibilité
- -Le variant Omicron était associé à un risque (*hazard ratio* ajusté) réduit de développer une forme grave de la maladie comparativement au variant Delta
- le risque de réinfection (intervalle \geq à 90 jours pour la majorité des études) avec le variant Omicron était de 3 à 5 fois plus élevé que celui avec le variant Delta, aussi bien chez les individus vaccinés que chez les non-vaccinés.
- l'efficacité des vaccins pour prévenir les infections liées à Omicron était substantiellement diminuée et moins maintenue dans le temps, comparativement à Delta. [7]

IV. ÉPIDÉMIOLOGIE

IV.1. Réservoir de virus

Le SARS-CoV-2 est d'origine animale avec ou sans intervention d'un hôte intermédiaire. La découverte de plusieurs séquences virales apparentées à celle du SARSCoV-2 chez plusieurs espèces de chauves-souris du genre *Rhinolophus* (figure 3) mais aussi chez des pangolins malais (*Manis javanica*) (figure 4) a conduit à l'hypothèse selon laquelle le SARS-CoV-2 trouverait ses origines chez des espèces de chauves-souris et de pangolins [8].

Le SARS-CoV-2 présente une très forte homologie de séquences (96 %) avec le coronavirus RaTG13/2013 de la chauve-souris (*Rhinolophus affinis*) [2]. Il présente également une grande similarité génétique (85,5 à 92,4 %) avec un coronavirus isolé chez le pangolin malais [9]. Cela laisse supposer que SARS-CoV-2 peut être passé d'une chauve-souris à l'humain par l'entremise d'un hôte intermédiaire de la même façon que le SARS-CoV ou le MERS-CoV. Le pangolin malais, petit mammifère recouvert d'écailles, a été suspecté d'être cet hôte intermédiaire [10].



Figure 3: *Rhinolophus affinis*



Figure 4 : *Manis javanica*

IV.2. Transmissions de virus

Le SARS-CoV-2 se transmet depuis une personne infectée vers une personne non infectée par deux voies principales : - La transmission aérienne (ou aéroportée) du virus via des gouttelettes ou un aérosol émis par la personne infectée ; - Le contact direct avec la personne infectée ou une surface qu'elle a contaminée. Concrètement, en l'absence de masque, une personne infectée émet des gouttelettes chargées de virus, dont les plus grosses se déposent par gravité sur les surfaces à proximité immédiate. Une personne saine peut alors s'infecter en touchant la zone contaminée avec les mains puis en le portant à sa bouche, son nez ou ses yeux. Le virus peut persister plusieurs heures sur une surface inerte contaminée. La durée de sa persistance varie selon la nature de la surface, les conditions de température, d'humidité et de luminosité environnantes. Plus le diamètre des gouttelettes émises par la personne infectée est faible, plus ces gouttelettes peuvent être entraînées à distance par l'air ambiant, et y rester en suspension. Le virus peut ainsi s'accumuler dans l'air intérieur d'un local mal ventilé et conduire à sa transmission aéroportée.

Le virus est rarement présent dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales, les urines ou les selles. En réalité, cette situation concernerait essentiellement des personnes qui ont développé une forme grave de la maladie. Quoiqu'il en soit, aucun cas de transmission par ces différentes voies n'a été rapporté. Par ailleurs, les cas de transmission intra-utérine (au cours d'une grossesse, voir plus loin) sont exceptionnels et le virus n'a pas été identifié dans le lait maternel. [11] [12]

IV.3. Contagiosité

Savoir quand une personne infectée peut propager le SARS-CoV-2 est aussi important que la façon dont le virus se propage. En se basant sur la durée de l'excrétion de l'ARN viral du SARSCoV-2 et l'isolement du virus viable, les chercheurs ont constaté que l'ARN du SARS-CoV-2 peut être détecté chez les personnes 1 à 3 jours avant l'apparition des symptômes. La charge virale la plus élevée mesurée par RT-PCR est observée autour du jour de l'apparition des symptômes, suivie d'une baisse progressive au fil du temps (voir figure 5) [25]. La durée de positivité de la RT-PCR semble être plus longue chez les patients atteints d'une forme grave de COVID-19 que chez les personnes asymptomatiques ou atteintes d'une forme légère [13].

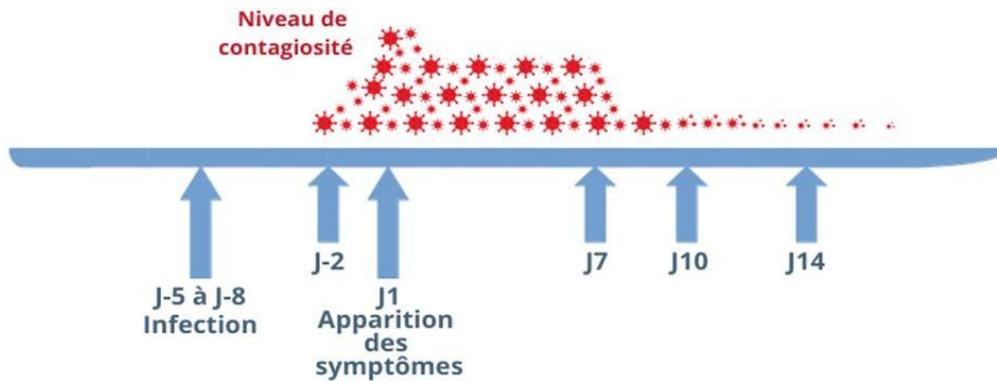


Figure 5 : période de contagiosité de l'infection au SARS-CoV-2

IV.4. Le taux de reproduction

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisées contre le virus. Si le R_0 est supérieure à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action [14].

IV.5. Position du Covid-19 en Algérie

Le 1er cas, un ressortissant Italien, a été notifié le 25 février 2020 dans une base de vie à Hessi Messaoud dans la wilaya d'Ouargla. À partir du 02 mars 2020 un nouveau foyer a été détecté dans la wilaya de Blida suite à une alerte lancée par la France après la confirmation au Covid-19 de deux citoyens Algériens résidants en France ayant séjourné en Algérie. Depuis l'épidémie s'est étendue à l'ensemble du territoire national avec une nette prédominance dans les wilayas du nord. [15]

Le tableau ci-dessous représente la situation épidémiologique en Algérie le 06/06/2022

Tableau 1 : Situation épidémiologique du Covid-19 en Algérie le 06/06/2022. [16]

Cas	Nombre total de cas	Cas par un million d'habitants	Total des décès
Algérie	265897	6184	6875

IV.6. Facteurs des risques

Le surpoids et l'obésité, l'âge avancé, le sexe masculin, la présence d'une dyspnée, l'élévation des paramètres inflammatoires et la lymphopénie étaient des facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID-19 chez les patients hospitalisés. L'identification de ces facteurs de risque, facilement identifiables en pratique clinique, semble importante à la fois pour améliorer la prise en charge des patients mais également pour guider la mise en place de mesures de santé publique afin de limiter l'impact de cette pandémie dans les populations les plus fragiles. [17]

v. PHYSIOPATHOLOGIE

La principale voie d'entrée du SRAS-CoV-2 passe par les voies respiratoires supérieures ou les muqueuses faciales.

V.1. Cycle de réplication du SARS-CoV-2

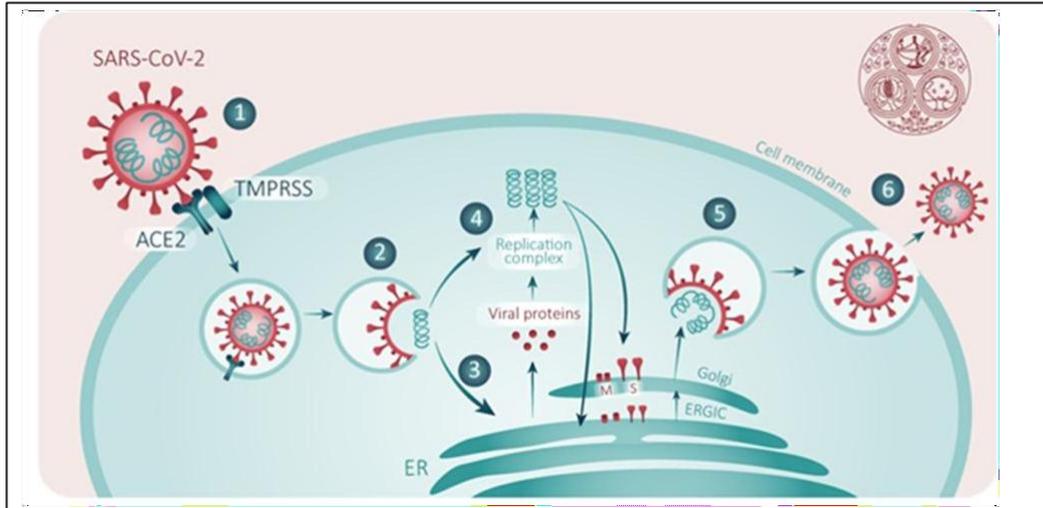


Figure 6 : Le cycle viral du SARS-CoV-2

1. Grâce aux protéines Spike présentes à sa surface, le SARS-CoV-2 se fixe au récepteur ACE2 exprimé à la surface des cellules qui tapissent nos voies respiratoires. Une autre protéine cellulaire (TMPRSS2) permet ensuite au virus de pénétrer dans la cellule.
2. Le virus est alors internalisé par la cellule et y libère son contenu, en particulier son matériel génétique.
3. L'ARN viral est immédiatement traduit par la machinerie cellulaire en une longue chaîne protéique.
4. Cette longue chaîne protéique va être ensuite découpée par protéolyse pour former des protéines virales nécessaires à la suite des opérations.
5. Elles vont en particulier permettre la synthèse de nouvelles copies de génome du virus et d'ARN messager permettant eux-mêmes la synthèse des protéines de structure du virus.
6. Une fois tous ces composants synthétisés, ils s'auto-assemblent pour former des nouveaux virions, qui s'échappent de la cellule pour aller infecter les voisines [18]

Chez l'homme, la fonction physiologique principale de l'ACE2 est de convertir les peptides angiotensine I et II en angiotensine 1-9 et angiotensine 1-7, qui assurent des fonctions cardiovasculaires protectrices grâce à des mécanismes qui incluent la vasodilatation et le contrôle de la perméabilité endothéliale. L'infection par le SRAS-CoV-2 entraîne une réduction des taux d'ACE2 et une perturbation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), qui amplifie la signalisation par la voie de l'angiotensine II, entraînant un dysfonctionnement inflammatoire et circulatoire potentiellement grave [19].

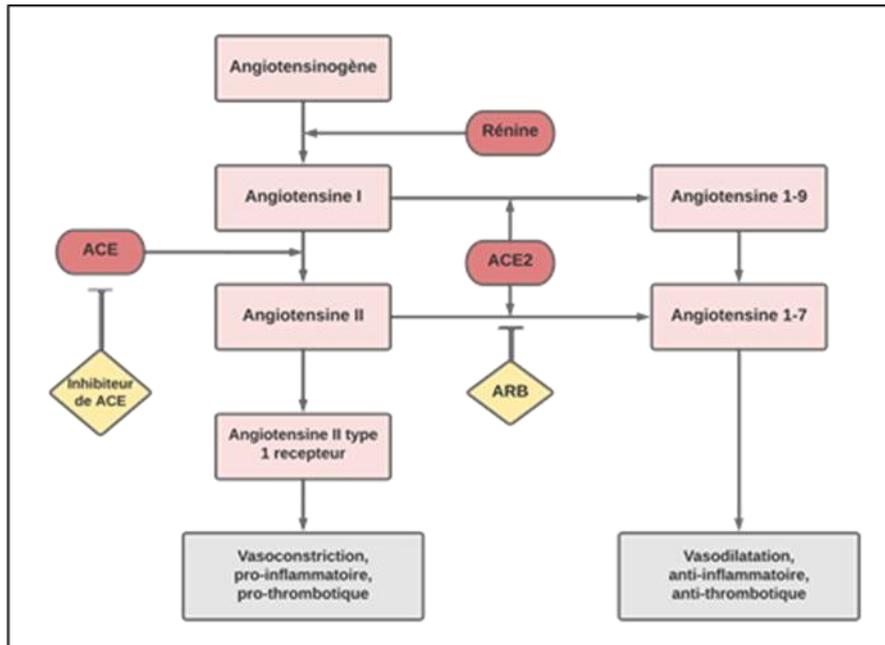


Figure 7: Rôle de l'ACE et de l'ACE2 dans la modulation de la pression artérielle dans le système rénine-angiotensine (RAS)

V.2. Rôle paradoxal de l'ACE2

L'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement ACE2, soient à risque de formes graves.

Toutefois, la distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2. Tandis qu'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées. De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesure dans le foie, le rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients. Même si dans cette étude, l'absence de discrimination entre l'ARN génomique et sous-génomique ne permet pas de confirmer une réplication virale active dans ces organes, la différence entre la répartition d'ACE2 tissulaire et les atteintes organiques du SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante d'ACE2.

Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble d'ACE2 pourrait être un facteur protecteur du COVID-19. L'activité d'ACE2 circulante est effectivement faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'œstrogènes. Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19. Cette hypothèse est en accord avec les travaux qui démontraient le rôle protecteur d'ACE2 dans les lésions pulmonaires. [20]

VI. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA COVID-19

Les manifestations du Covid-19 sont très diverses, et une grande partie des personnes infectées sont asymptomatiques. Il est difficile d'évaluer exactement cette proportion, puisque, par définition, aucun signe clinique ne permet de les identifier. Néanmoins, la littérature internationale suggère qu'ils représentent 20 à 50 % des patients infectés.

Dans d'autres cas, la nature et la gravité des symptômes sont variables. Quel que soit l'âge, les manifestations les plus fréquemment citées par les patients sont les symptômes typiques des infections respiratoires : fièvre et toux. L'infection peut également provoquer une accumulation de liquide dans les bronchioles et entraîner des difficultés respiratoires (dyspnée).

D'autres symptômes peuvent accompagner ou remplacer ces symptômes de manière moins systématique : douleurs musculaires (myalgies), céphalées (maux de tête), maux de gorge, congestion nasale, nausées, vomissements, diarrhées... La survenue brutale d'une perte de goût (agueusie) ou d'odorat (anosmie) en l'absence de rhinite peut aussi être un signe de Covid-19. (Voir le tableau

Sur le plan dermatologique, certaines personnes développent un érythème (rougeur) ou une éruption, et plus rarement des engelures notamment au niveau des orteils. Des études, confortées par les données de la littérature.

Enfin, en particulier chez les personnes âgées et lorsque aucune autre cause n'est identifiable, certains signes apparus brutalement peuvent être des signes atypiques de la maladie, comme des malaises, des chutes à répétition ou un état confusionnel.

Dans environ 80 % des cas, les symptômes restent légers ou modérés et disparaissent après 5 à 14 jours. Dans certains cas, la dyspnée associée à l'accumulation de liquide dans les bronchioles peut conduire à un manque d'oxygénation du sang et nécessiter une hospitalisation.

La forme la plus grave survient la deuxième semaine après l'apparition des symptômes, lorsqu'un syndrome hyper-inflammatoire se développe en raison de l'accumulation de liquide dans les voies respiratoires. Cela peut entraîner une insuffisance respiratoire et même un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant une admission en unité de soins intensifs.

D'autres complications potentiellement graves peuvent également survenir, telles qu'une insuffisance rénale, des arythmies cardiaques, des événements thromboemboliques (formation de caillots dans la circulation sanguin), une surinfection bactérienne ou une septicémie. [18]

Tableau 2: Symptômes courants, moins fréquents et rares chez les adultes atteints de la COVID-19.[21]

Symptômes courants (> 50 %)	Moins fréquents (≤ 50 %)	Symptômes rares (<10 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Frissons • Apparition ou aggravation d'une toux • Fatigue et myalgie • Maux de tête • Symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) 	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement ou difficulté à respirer • Mal de gorge • Déglutition douloureuse et/ou difficile • Conjonctivite • Exacerbation nouvelle d'inhabituelle d'états pathologiques chroniques • État confusionnel aigu • Diminution ou perte de l'appétit • Nouvelle perte de l'odorat et/ou du goût 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestations cutanées • Confusion mentale • Congestion ou écoulement nasal • Manifestations oculaires

VII. DIAGNOSTIC DE LA COVID-19

VII.1. Diagnostic clinique

VII.1.1. Interrogatoire : Il est important de questionner le patient afin de :

- rechercher une possible exposition et d'en préciser la date, prendre en compte l'importance de l'épidémie dans le département/région où habite le patient.
- préciser la date d'apparition des symptômes et leur évolution.
- préciser les antécédents médicaux en particulier les facteurs de risque associés au développement d'une forme grave de la maladie Covid-19.
- rechercher la présence de personnes fragiles dans le foyer. [22]

VII.1.2. Signes indiquent une hospitalisation

- Température > 40 °C.
 - Fréquence respiratoire supérieure à 24 cycles/min.
 - SpO2 < 90 % en air ambiant ou oxygène-requérance > 3 L/mn.
 - PaO2 < 70 mmHg sur gaz du sang artériel.
 - PA systolique < 100 mmHg.
 - Troubles de la vigilance.
 - Lactates artériels > 2 mmol/L.
 - Anomalies bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique.
- L'augmentation rapide des besoins en oxygène pour maintenir une saturation > 95 % est un facteur de mauvais pronostic.[22]

VII.2. Diagnostic biologique

Il existe trois grands types de tests : les tests virologiques et les tests antigéniques, qui recherchent la présence du virus dans l'organisme à un instant donné et les tests sérologiques, qui détectent les anticorps produits par l'organisme suite à l'infection par le SARS-CoV-2. Les premiers permettent d'établir si on est porteur du virus au moment du test, tandis que les seconds permettent de savoir si on a déjà été infecté par le virus, qu'on ait présenté des symptômes ou non. [23]

VII.2.1. Tests virologiques

Ils détectent le matériel génétique du virus grâce à une méthode qui permet d'amplifier des fragments du génome viral présent dans un prélèvement (RT-PCR).

Il existe deux types de tests virologiques :

- Ceux réalisés à partir d'un prélèvement naso-pharyngé de cellules de la muqueuse respiratoire.
- Ceux, plus récents, réalisés à partir d'un prélèvement salivaire.

Les premiers sont plus sensibles que les seconds et de ce fait, les tests sur prélèvement salivaire sont plutôt réservés aux personnes qui présentent des symptômes, afin de réduire le risque de résultats faussement négatifs. Les tests naso-pharyngés restent la méthode de référence.

En moyenne, le virus est détectable dans les prélèvements naso-pharyngés 2 ou 3 jours avant l'apparition des symptômes et 7 à 10 jours après. Il est donc peu utile de réaliser un test dépassant ce délai.[23]

VII.2.2. Tests antigéniques

Ils détectent une des protéines du virus (généralement la protéine de nucléocapside N) dans un prélèvement naso-pharyngé ou nasal, simplement mélangé à un réactif. La mise en œuvre du test est semblable à celle des tests de grossesse : quelques gouttes du mélange sont déposées sur une bandelette qui change de couleur en fonction de la présence ou de l'absence du virus dans le prélèvement. Le résultat est obtenu en moins d'une heure. Le principal avantage de ces tests est d'être plus simple et plus rapide que les tests virologiques de référence (RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé). Ils sont cependant moins sensibles et une confirmation du résultat par RT-PCR peut être nécessaire.

VII.2.3. Tests sérologiques

Le test rapide pour le diagnostic du SARS-CoV-2 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humains en 10 à 15 minutes environ, basé sur le principe de l'immuno-chromatographie à flux latéral (la séparation des composants d'un mélange à travers un milieu en utilisant la force capillaire et la liaison spécifique et rapide d'un anticorps à son antigène.)

Il existe différentes cassettes pour les tests rapides. En général, pour la détection qualitative des IgG et des IgM en même temps, il y a 3 lignes différentes : une pour les IgG (G), une pour les IgM (M) et une pour le contrôle (C). Pour être validé, ce test doit présenter une ligne positive pour le contrôle (C). La figure ci-après représente les différents résultats qu'on peut avoir après utilisation de ce test sérologique et leurs interprétations expliquées dans le tableau ci-joint. [24]

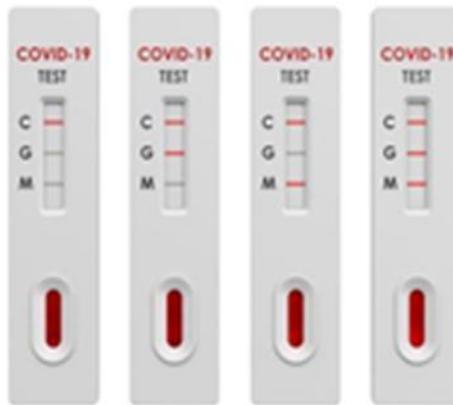


Figure 8 : Tests de diagnostic rapide de SARS-CoV-2.[24]

Tableau 3 : Résultats et interprétations des tests de sérologie de SARS-CoV-2. [24]

Résultats	Interprétations
IgM+ / IgG+	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM+ / IgG-	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM- / IgG+	Infection antérieure au SARS-CoV-2
IgM- / IgG-	Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection

VII.3. Diagnostic radiologique

a) **TDM sans injection en coupes fines** : C'est l'examen de référence. [22]

b) Radiographie de thorax : Moins sensible effectuée par défaut et n'ayant de valeur que si elle montre des anomalies. [22] La figure ci-après représente RX du thorax chez une personne Covid-19 positive.



Figure 9 : RX du thorax ; pneumopathie alveolo-interstitielle bilatérale prédominante aux bases chez un Covid positif. [22]

c) Échographie pulmonaire : Semble présenter un intérêt dans le screening des patients suspects à la surproduction en acide urique. [22]

VIII. TRAITEMENT ET PRÉVENTION DE LE COVID-19

VIII.1. Prévention

Le maintien de l'adoption des mesures de prévention individuelles, même dans la sphère privée, associées aux mesures collectives, sont actuellement les seuls moyens permettant de freiner la propagation du virus SARS-CoV-2 et de réduire l'impact sur le système de soin et la mortalité.

Les principales mesures à prendre sont :

- Se laver les mains régulièrement et soigneusement avec une solution hydro alcoolique ou à l'eau et au savon.
- Éviter de toucher les yeux, le nez et la bouche.
- Tousser ou éternuer dans son coude.

- Utiliser des mouchoirs à usage unique.
- Nettoyer et désinfecter les surfaces fréquemment, en particulier celles qui sont régulièrement touchées, comme les poignées de porte, les robinets et les écrans de téléphone.
- Porter un masque.

Pour que le port du masque soit plus efficace que possible il faut :

- Laver les mains avant de mettre le masque, ainsi qu'avant de l'enlever et après l'avoir fait Assurer qu'il couvre à la fois le nez, la bouche et le menton
- Placer le masque dans un sac en plastique propre après l'avoir enlevé, ou bien le laver s'il est réutilisable
- Ne pas utiliser des masques avec des valves d'expiration.
- Éviter les espaces clos, très fréquentés ;

Les personnes ayant été en contact avec un cas avéré, elles doivent pendant les 14 jours suivants :

- Surveiller leur température 2 fois par jour ;
- Surveiller l'apparition de symptômes d'infection respiratoire (toux, difficultés à respirer...);
- Porter un masque chirurgical ;
- Éviter tout contact avec les personnes fragiles (femmes enceintes, malades chroniques, Personnes âgées...).
- Éviter toute sortie non indispensable (grands rassemblements, restaurants, cinéma...)
- Travailleurs/étudiants : dans la mesure du possible, privilégier le télétravail et éviter les Contacts proches (réunions, ascenseurs, cantine...);
- Apprendre à connaître tout l'éventail des symptômes de la Covid-19 ;
- En cas de fièvre, de toux et de difficulté à respirer, demander immédiatement l'avis d'un Médecin ;
- Placer en isolement les cas présumés ou confirmés de Covid-19 bénigne pour contenir la transmission du virus, conformément au parcours de soins Covid-19 établi.[25]

VIII.2. Vaccination

C'est l'un des piliers de lutte contre la pandémie due au coronavirus. Plusieurs vaccins ont été développés, testés et mis sur le marché en moins d'un an. Si tous les vaccins stimulent le système immunitaire de façon à induire une protection spécifique contre le virus de la COVID, des différences existent quant à la technique utilisée [26] :

- Vaccins à ARN messenger (Moderne)
- Vaccins à vecteur viral non répliquatif (AstraZeneca)
- Vaccins à virus inactivé (CoronaVac)
- Vaccins à virus vivant atténué

VIII.3. Prise en charge thérapeutique de la Covid-19

VIII.3.1. Prise en charge des formes bénignes de la maladie

Prendre un traitement symptomatique tel que : antipyrétiques/antalgiques (paracétamol) en cas de fièvre et de douleurs, associé à une alimentation adaptée et réhydratation adéquate ; supplémentation vitaminique ; les antiémétiques ; les antidiarrhéiques [27] [28]

L'OMS est à l'encontre d'utilisation de l'antibiothérapie ou l'antibioprophylaxie pour les formes bénignes de la maladie car elle peut augmenter les taux de résistances. [27]

VIII.3.2. Prise en charge de la Covid-19 sévère ; traitement de la pneumonie sévère

- Administration immédiate d'une supplémentation en oxygène à tout patient qui présente des signes d'urgence et à tout patient exempt de signes d'urgence dont la SpO₂ est < 90 %.

- Administrer les solutions de remplissage avec précaution aux patients atteints de Covid-19 sans hypo-perfusion tissulaire. [27]

VIII.3.3. Prise en charge de la Covid-19 avec état critique

a) Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

- Il faut identifier rapidement une insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë évolutive lorsqu'un patient en détresse respiratoire ne réagit pas à l'oxygénothérapie standard et de préparer le patient à une oxygénothérapie ou à une assistance respiratoire avancée.

- Une intubation endo-trachéale doit être effectuée par un agent de santé qualifié et expérimenté, en respectant les précautions contre la transmission aérienne des agents pathogènes. [27]

- Les patients adultes et pédiatriques atteints de SDRA placés sous ventilation mécanique :

Une ventilation mécanique à faible volume courant (4-8 ml/kg de poids idéal théorique [PIT]) et à faible pression d'inspiration (pression plateau < 30 cm H₂O) doit être instaurée

- Chez les patients adultes atteints de SDRA sévère (PaO₂/FiO₂ < 150), il est recommandé de pratiquer la ventilation en décubitus ventral pendant 12-16 heures par jour.

- Pour les patients adultes et pédiatriques atteints de SDRA chez qui la stratégie de ventilation pulmonaire protectrice n'a pas permis d'obtenir une oxygénation et une ventilation adéquates : Une oxygénation par membrane extracorporelle (OME) est envisagée.

b) Choc septique

- Pour la réanimation d'un adulte en choc septique, administrer 250 à 500 ml de solution cristalloïde (comprennent le sérum physiologique et la solution de lactate de Ringer) en bolus rapide au cours des 15 à 30 premières minutes.

- Pour la réanimation d'un enfant en choc septique, administrer 10 à 20 ml de solution cristalloïde en bolus au cours des 30 à 60 premières minutes.

- Cette réanimation peut entraîner une surcharge liquidienne, notamment une insuffisance respiratoire, en particulier en cas de SDRA.

- Chez l'adulte, administrer des vasopresseurs si l'état de choc persiste pendant ou après la réanimation liquidienne. L'objectif initial est une PAM \geq 65 mmHg chez l'adulte, avec une amélioration des marqueurs de perfusion.

- Chez l'enfant, administrer des vasopresseurs en cas de signes évidents de surcharge liquidienne. [27]

VIII.3.4. Prévention des complications chez les patients atteints de Covid-19 hospitalisés

- Pour éviter les thromboembolies, il est recommandé d'administrer l'héparine de bas point moléculaire (énoxaparine). En présence de contre-indications, utiliser un dispositif mécanique de prophylaxie (appareil de compression pneumatique intermittente).

- L'administration de corticoïdes (Dexaméthasone) dans ce cas devient systématique et a forte dose.

- Réduire l'incidence de l'ulcère de stress et des saignements gastro-intestinaux (administrer des antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine ou des inhibiteurs de la pompe à protons (Oméprazol). [27]

VIII.3.5. Autres médicaments

La pratique actuellement suivie pour traiter la COVID-19 est variable, ce qui témoigne d'un degré d'incertitude élevé. De nombreux essais contrôlés randomisés (ECR) portant sur un large éventail de médicaments ont été entrepris en vue d'orienter la pratique [29]

Parmi ces traitements nous citons : Remdésivir ; Lopinavir-ritonavir ; Corticostéroïdes ; Chloroquine et hydroxychloroquine ; Tocilizumab.

CHAPITRE II :

GÉNÉRALITÉS SUR LES ESSAIS CLINIQUES.

I. DÉFINITION ET HISTORIQUE

I.1. Définition d'un essai clinique

Les essais cliniques sont des études scientifiques destinées à évaluer l'efficacité et/ou l'innocuité de : médicaments, dispositifs médicaux, vaccins, procédures médicales thérapeutiques et tests de diagnostic. Ils peuvent également être utilisés pour étudier et comparer différentes approches médicales ou évaluer leur efficacité dans plusieurs groupes de patients.

Selon l' Article 2 de la directive 2001/20/CE du parlement européen, on entend par «essai clinique» du médicament toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité.[30, 31]

I.2. Historique

Le concept d'essais cliniques est assez ancien, il a été introduit et formalisé en 1025 après JC par le philosophe et médecin musulman d'origine perse "Avicenne". Dans son encyclopédie médicale médiévale "Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb". Les récits consacrés à l'histoire des essais thérapeutiques mentionnent l'essai de **James Lindt (1747)** qui a démontré que les agrumes peuvent soigner le scorbut. Sur des groupes de marins atteints de cette maladie Il découvre que le groupe qui a reçu des oranges et des citrons s'est rétabli du scorbut en 6 jours.

Dans un premier temps La répartition des patients entre « traités » et « non traités » s'est fait suivant des critères imprécis, le premier essai clinique randomisé et théorisé en tant que tel a été publié en 1948 (évaluation de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose). Sur le plan méthodologique, les essais sont mis au point dans les années 1920 par les statisticiens anglais. Sur le plan éthique, les essais sont encadrés depuis 1947 par le « code de Nuremberg ».[32]

II. LES PHASES DES ESSAIS CLINIQUES

En pratique, les essais cliniques sont divisés en quatre phases. (Figure 10)

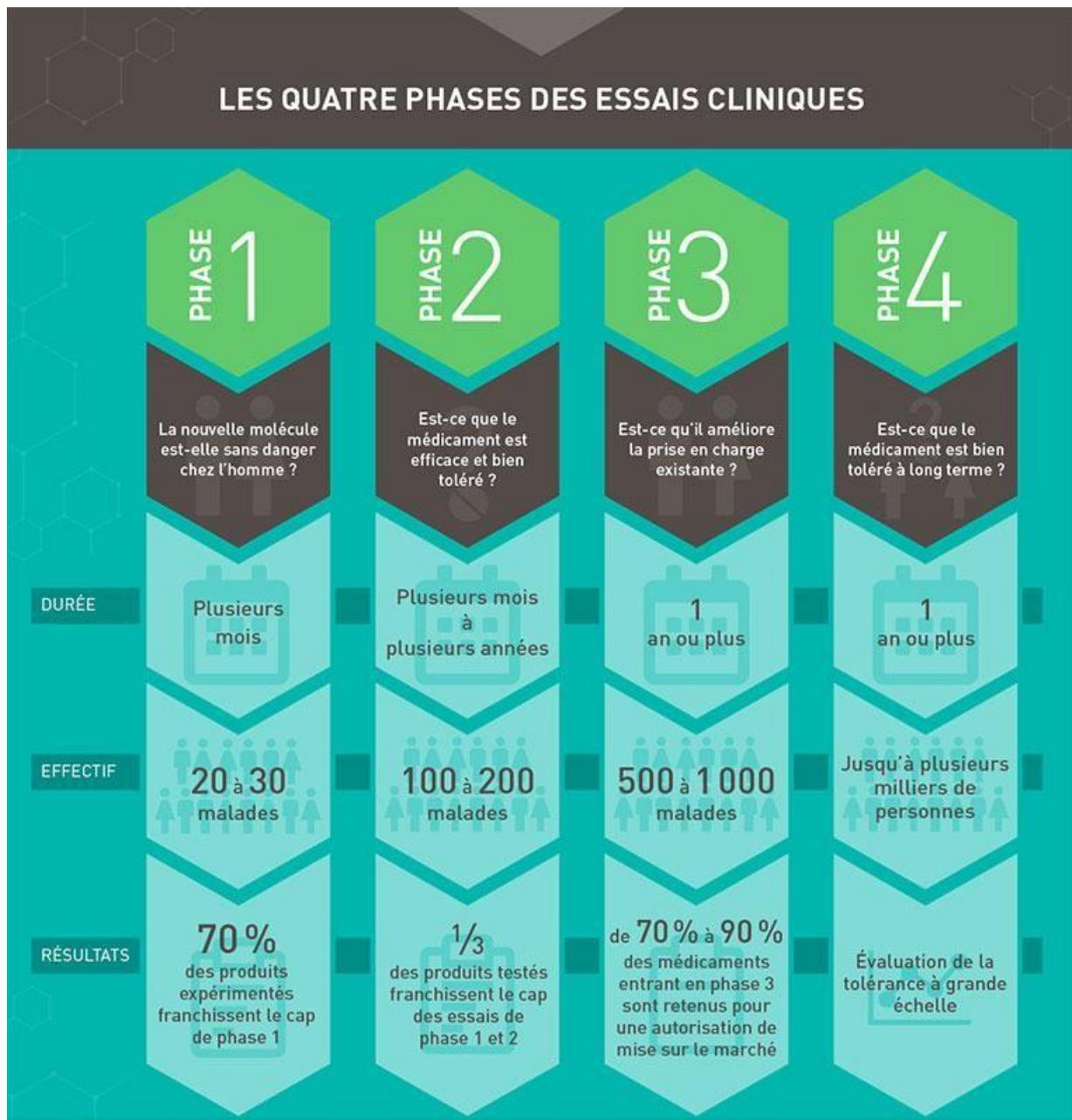


Figure 10 : différentes phases d'un essai clinique

II.1. Phase 0 (exploratoires)

Même si les études de phase 0 sont réalisées chez l'homme, ce type d'étude n'est pas comme les autres phases d'essais cliniques. Le but de cette phase est d'aider à accélérer et à rationaliser le processus d'approbation des médicaments. Les études de phase 0 peuvent aider les chercheurs à déterminer si les médicaments font ce qu'ils sont censés faire. Cela peut aider

à économiser du temps et de l'argent qui auraient été consacrés à des essais de phase ultérieure.

Les études de phase 0 ne sont pas largement utilisées, et il y a certains médicaments pour lesquels elles ne seraient pas utiles. Les études de phase 0 sont très petites, souvent avec moins de 15 personnes, et le médicament n'est administré que pendant une courte période. Ils ne sont pas obligatoires pour tester un nouveau médicament.[33]

II.2. Phase I

Les essais cliniques de **phase I** se déroulant après la phase préclinique chez l'animal, sont les premiers qui impliquent des sujets humains, volontaires sains hommes et femmes

Elle a pour objectifs :

-De déterminer la tolérance clinique et biologique de plusieurs doses de produit en administration aiguë et réitérée chez l'homme.

-De faire des prélèvements plasmatiques, urinaires, biliaires ou fécaux de façon à évaluer l'absorption, la distribution et de préciser le métabolisme et l'élimination du produit (ADME).

-Dans la mesure du possible, de relever des paramètres destinés à préciser l'action pharmacologique du produit, déterminer la durée et une première évaluation du rapport dose/action.

-De recueillir les éléments nécessaires à expliquer le mécanisme de l'action pharmacologique.[34]

Une particularité concerne les essais cliniques en cancérologie, du fait de la toxicité des produits évalués, **la phase I** n'inclura pas des volontaires sains contrairement aux pathologies classiques, mais des malades pour lesquels plus aucune thérapeutique éprouvée ne peut être proposée.[35]

II.3. Phase II

Cette phase permet d'évaluer, en plus de la tolérance, l'efficacité du nouveau traitement ; Elle survient dans des groupes plus importants (Quelque centaines de personnes) et tend à confirmer l'activité pharmacologique du médicament ainsi qu'à déterminer la dose finale du principe actif.

À partir de cette phase ce seront essentiellement des malades qui vont être impliqués dans les études. Alors qu'en **phase I** l'étude porte sur des sujets sains ou présentant des pathologies sans rapport avec les caractéristiques du produit. Le développement de médicaments anticancéreux est une exception.

Elle se divise en deux étapes :

- **La phase IIA** : Cette phase étudie les propriétés pharmacodynamiques du produit et vise à compléter la compréhension de sa Pharmacocinétique. Les sujets inclus sont des volontaires sains.
- **La phase IIB** : Conçu pour montrer l'efficacité d'un nouveau médicament chez les patients atteints de la maladie étudiée. Cette phase vise à déterminer les doses efficaces et à identifier les effets secondaires à court terme. Les sujets inclus sont des volontaires malades souffrant de l'affection visée.[34, 35]

II.4. Phase III

L'objectif principal des essais de phase 3 est de démontrer et de confirmer les preuves préliminaires recueillies lors des essais précédents selon lesquelles le médicament est un traitement sûr, bénéfique et efficace pour l'indication visée, en le comparant à un placebo ou un médicament de référence s'il existe.

La phase 3 est la dernière phase de test à terminer avant que les détails du médicament et les résultats des essais cliniques ne soient soumis aux autorités réglementaires pour approbation de la mise sur le marché libre du médicament. La phase 3 est donc une phase vitale du développement de médicaments et des milliards peuvent être dépensés pour faire progresser le médicament vers un essai de phase 3, uniquement pour que le médicament s'avère inefficace dans une population de patients plus large ou ait de graves problèmes de sécurité qui empêchent son approbation.

Les essais de phase 3 sont souvent des essais multicentriques impliquant jusqu'à 3 000 participants en plus de tester à nouveau les variables d'innocuité et d'efficacité, d'autres aspects du médicament qui peuvent être étudiés en phase 3 sont l'exploration plus approfondie de la relation dose-réponse, les effets du médicament dans des populations plus larges et son efficacité à différents stades de la maladie ou lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres agents.

Le médicament peut également être testé dans des sous-groupes présentant des comorbidités telles que des maladies rénales ou hépatiques ou des troubles cardiaques. Une grande partie de l'information donnée sur l'étiquette d'un médicament provient des résultats de l'essai de phase 3.

D'autres facteurs pouvant être pris en compte en phase 3 incluent l'amélioration de la qualité de vie des patients et les bénéfices secondaires du médicament.[36]

II.5. Phase IV (essais post AMM)

Ce sont toutes les études réalisées après commercialisation d'un médicament, dont l'objectif principale est de vérifier les avantages à long terme de l'utilisation du médicament et de découvrir tout effet secondaire rare.

Dans un essai de phase 4, tout effet rare ou à long terme du médicament peut être observé dans une population beaucoup plus large de patients et sur une période de temps beaucoup plus longue. Si la surveillance de la sécurité révèle effectivement des inquiétudes concernant le médicament, il peut être retiré du marché et ne plus être disponible sur ordonnance.

Les essais cliniques précédents ont peut-être été quelque peu limités dans la mesure où ils pouvaient tester les différents facteurs susceptibles d'influencer les performances du médicament, de sorte que les essais de phase 4 sont menés sur des populations régulières parmi lesquelles une variété d'aliments différents et d'autres médicaments peuvent être ingérée.[37]

III. TYPES DE L'ÉTUDE CLINIQUE

La recherche clinique se subdivise en deux grandes voies : Études descriptives, Études analytiques, les essais cliniques font partie de cette dernière (Figure 11)

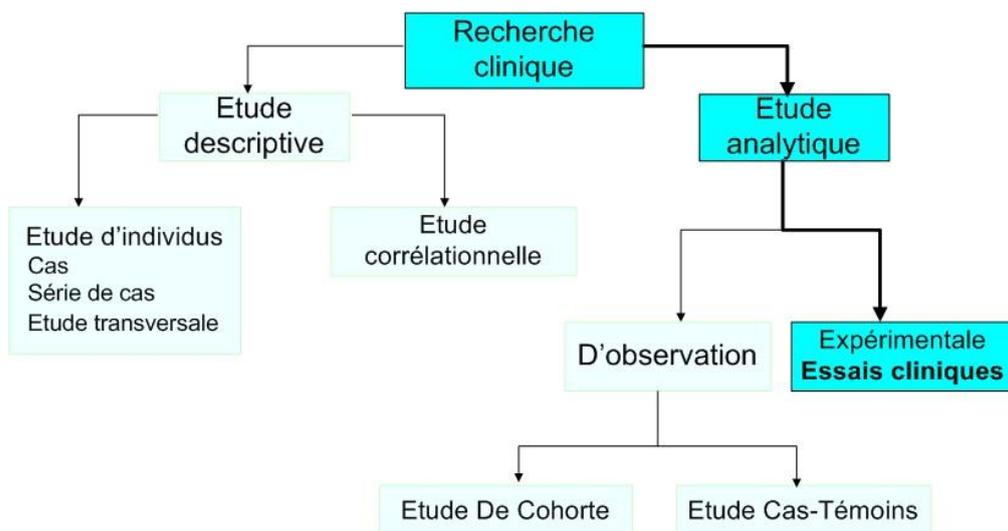


Figure 11 : types d'études cliniques

Le choix du type d'étude est important pour assurer la validité des résultats. Les plus couramment utilisés sont :

III.1. Essai ouvert / en aveugle

✓ Essais ouvert

Cet essai est défini lorsque le médecin et le patient connaissent le médicament à l'étude.

✓ Essai en aveugle

Est défini lorsque la nature du traitement donné est maintenue secrète. Il peut s'agir d'un essai en simple aveugle, dans lequel seul le patient ne connaît pas la nature du traitement administré alors que le médecin investigateur la connaît, comme il peut s'agir d'un essai en double aveugle, dans lequel ni le patient, ni le médecin investigateur ne connaissent la nature du traitement administré

III.2. Essai randomisé

Les participants dans cet essai sont affectés au hasard à un groupe qui reçoit le traitement testé ou à un groupe recevant l'autre traitement ou aucun traitement. La plupart des études procèdent à une randomisation totale: chaque patient a la même chance de recevoir le traitement A ou le traitement B.

Une particularité concerne les essais randomisés par grappes (cluster randomization trial) par lesquels on randomise des groupes de sujets qu'on appelle des «grappes».

III.3. Essais comparatif / non comparatif

a) Essais comparatif

La comparaison des effets du nouveau médicament peut se faire avec un placebo ou avec un médicament de référence.

La prise d'un placebo (une substance sans produit actif qui n'entraîne aucune modification) donne très souvent soit une amélioration, au moins transitoire, de certains symptômes, soit quelques effets indésirables mineurs.

Une étude contre placebo se fait dans le contexte d'une maladie bénigne dont on veut réduire la durée ou les symptômes ou d'une maladie grave contre laquelle aucun traitement efficace n'est encore connu, afin d'évaluer objectivement les propriétés du médicament.

Très souvent, les effets d'un nouveau médicament sont comparés à ceux d'un médicament de référence, reconnu comme efficace dans l'indication.

Une fois le choix du comparateur effectué (placebo ou médicament de référence), l'étude se fait soit en ouvert soit en aveugle.

b) Essais non comparatifs

Dans cet essai le médicament étudié n'est pas comparé à un autre médicament ou à un placebo.

Ce sont des essais obligatoirement en ouvert[34, 35]

III.4. Essai en groupes parallèles

C'est la forme la plus habituelle qui consiste à diviser par tirage au sort les participants dans deux ou plusieurs bras d'effectifs comparables. Les groupes différents de patients sont suivis simultanément pendant une durée déterminée. Chaque groupe reçoit un traitement ou un placebo.

Ce type d'essai repose sur le principe d'homogénéité des groupes acquise par le tirage au sort (randomisation). Son inconvénient est la variabilité inter sujet. [34, 35]

III.5. Essai croisé “Cross over”

Il s’agit sur le plan expérimental d’un essai clinique comparatif. Tous les sujets de l’essai passent par les mêmes périodes de traitement : le sujet est son propre témoin. Le même sujet sera exposé aux différents traitements et aux différentes doses des traitements de l’essai.

L’avantage de ce plan d’expérience est d’assurer une forte comparabilité des groupes contrôlé et traité.

À mi-parcours, les patients d’un groupe de traitement croisent pour rejoindre l’autre groupe de traitement. À la fin, tous les patients seront passés par chaque groupe de traitement.

III.6. Autres types d’“études

a) Essai pilote

L’essai pilote est un essai qui précède l’étude principale, plus précisément c’est une version de cette dernière qui est exécutée en miniature pour tester si les composants de l’étude peuvent tous fonctionner ensemble.

C’est un essai clinique comparatif réalisé sans que l’on puisse réellement calculer l’effectif des sujets ou des malades à inclure dans l’essai. Elle va servir principalement à évaluer la pertinence et les caractéristiques du critère principal d’évaluation, ce qui permet, Dans l’étude suivante, de réellement calculer l’effectif de l’essai. [35, 38]

b) Essai pivot

Habituellement une étude de phase III qui présente les données indispensable dans le dossier d’enregistrement (AMM) du médicament.

c) Les essais mono ou multicentriques

Essai monocentrique se réalise dans un centre, l’essai multicentrique ce réalise dans plusieurs.

Le désavantage de l’essai monocentrique, est de ne pas trouver un nombre suffisant de malades susceptibles d’entrer dans l’étude, c’est pourquoi il fait appel à plusieurs centres qui adoptent le même protocole.

d) Méta-analyse (“meta-analysis”)

La méta-analyse est un processus de recherche utilisé pour synthétiser ou fusionner systématiquement les résultats d’études uniques et indépendantes, en utilisant des méthodes statistiques pour calculer un effet global ou “absolu”.

Il y a un débat sur la meilleure pratique pour la méta-analyse, mais il existe cinq étapes communes. :

- Une question de recherche clinique est identifiée et une hypothèse proposée. La signification clinique probable est expliquée et la conception de l'étude et le plan analytique sont justifiés.

- Une revue systématique (SR) est spécifiquement conçue pour répondre à la question de recherche et menée pour identifier toutes les études considérées à la fois pertinentes et de qualité suffisamment bonne pour justifier l'inclusion. Pour éviter les biais de publication ou l'exclusion des études avec des résultats négatifs, les données publiées et non publiées sont identifiées.

- Une fois les études sélectionnées pour être incluses dans la méta-analyse, des données sommaires ou des résultats sont extraits de chaque étude.

- Après avoir rassemblé toutes les données nécessaires, la quatrième étape consiste à calculer les mesures récapitulatives appropriées de chaque étude pour une analyse plus approfondie. Ces mesures sont généralement appelées « *Effect Sizes* » et représentent la différence des scores moyens entre les groupes d'intervention et de contrôle.

-L'étape finale consiste à sélectionner et à appliquer un modèle approprié pour comparer les « *Effect Sizes* » entre différentes études.[39]

IV. LES ACTEURS DE L'ÉTUDE CLINIQUE

IV.1. Le promoteur

Le promoteur est un individu, entreprise institution ou organisme qui prend la responsabilité de mettre en place, de gérer et / ou de financer une recherche impliquant la personne humaine. Pour sa réalisation, il désigne un ou plusieurs investigateurs, médecins justifiants d'une expérience appropriée, chargés de surveiller et diriger l'essai clinique.

Le promoteur prend la responsabilité de mettre en place, de gérer et / ou de financer un essai clinique. Il est responsable de la sécurité des personnes participant à la recherche. Pour cela il prend une assurance pour couvrir les éventuelles conséquences dommageables de la recherche. Et garantit la qualité de l'essai.

Le promoteur est propriétaire des données.[35, 40]

IV.2. L'investigateur

L'investigateur est un individu médicalement qualifié qui dirige et surveille la réalisation pratique de l'étude clinique.

Le promoteur désigne un coordonnateur lorsque la recherche impliquant la personne humaine confie sa réalisation à plusieurs investigateurs.

L'investigateur :

- s'engage à mener la recherche selon les Bonnes Pratiques Cliniques.
- Doit justifier de ses compétences et qualifications dans la spécialité.
- Donner des soins pour les personnes qui se prêtent à la recherche.
- Informers les participants et obtenir leur consentement éclairé écrit.
- Inclut les patients dans l'essai.
- Respecte la procédure de tirage au sort.
- Responsable du recueil des données.
- Responsable de la sécurité des patients.
- Valide le rapport final.
- Préserve la confidentialité des données. confidentialité des données[35, 40]

IV.3. Société de recherche contractuelle

Les Sociétés de recherche contractuelle ou Contract Research Organizations (CRO) sont des Sociétés de services qui accompagnent les industries pharmaceutiques et biotechnologiques sous la forme de prestations externalisées de recherche pharmaceutique (pour médicaments et dispositifs médicaux)

IV.4. Le moniteur

C'est la personne qui contrôle la qualité d'une recherche biomédicale. Dans un essai clinique, le moniteur doit veiller au respect des droits des patients, du protocole de l'étude, des Bonnes Pratiques Cliniques et des procédures opératoires standard de l'essai. Il est recruté par le promoteur.

IV.5. Assistant de Recherche Clinique (ARC)

Un ARC est une personne mandatée par le promoteur, ça tâche principale est de résoudre en temps réel toutes les difficultés rencontrées au cours de l'essai, et chargée d'assurer pour le promoteur le suivi de la recherche biomédicale et le contrôle de sa qualité.

La dénomination ARC peut être synonyme du moniteur.

IV.6. Les scientifiques de laboratoires

Ce sont les personnes qui travaillent pour comprendre la maladie et développer de nouveaux diagnostics et traitements. Et ceux qui travaillent pour tester des diagnostics et des interventions nouvellement développés chez les animaux pour évaluer s'ils sont sûrs et offrent un potentiel profit aux personnes.[41]

IV.7. Le coordinateur

Le promoteur désigne un "coordonnateur de l'étude", lorsqu'une recherche biomédicale est réalisée simultanément par plusieurs investigateurs. Il coordonne et supervise la réalisation des études cliniques dans le respect de la réglementation et des délais au niveau des filiales. Et à la fin de l'étude, il prend la responsabilité des résultats en signant le rapport final de l'étude.[35, 42]

IV.8. Le pharmacien hospitalier

Il est préalablement informé par le promoteur des recherches biomédicales envisagées sur des médicaments ou des dispositifs médicaux stériles ou des préparations hospitalières. Ces produits sont détenus et dispensés par le pharmacien de l'établissement hospitalier.

IV.9. Les participants à l'étude

Ce sont les volontaires, malades ou sains, participant « physiquement » à un essai clinique dans les conditions décrites par la loi.

Chaque étude clinique est assortie de 'critères d'inclusion et d'exclusion :

- Les „critères d'inclusion" sont les caractéristiques et conditions auxquelles une personne doit répondre pour pouvoir participer à une étude clinique.

- Les „critères d'exclusion" sont les caractéristiques et conditions à cause desquelles une personne ne peut pas participer à une étude clinique.

Toute personne participante doit être préalablement informée sur l'étude et doit donner son consentement éclairé.[35, 43]

IV.10. L'auditeur

L'auditeur est une personne, nommée par le promoteur et son rôle est vérifier la conformité des données recueillies lors d'une étude clinique, Développer une évaluation descriptive de la qualité de la conduite de la recherche clinique, et de Vérifier l'application des Procédures Opératoires Standards.[35]

IV.11. L'inspecteur

Nommée par les autorités administratives, l'inspecteur a pour rôle s'assurer du respect de la réglementation en vigueur dans une étude clinique [35]

V. LES DOCUMENTS DE L'ÉTUDE CLINIQUE

V.1. La brochure de l'investigateur

La brochure de l'investigateur (BI) est un document qui synthétise les informations sur un produit pharmaceutique expérimental, et cela sous forme de données cliniques et non cliniques pertinentes pour l'étude du médicament chez les humains.

Préparé par le promoteur, la (BI) est fournie aux cliniciens, investigateurs et autres professionnels de santé impliqués dans la conduite d'essais cliniques, afin de leur fournir des renseignements leur permettant de mieux comprendre la raison d'être de nombreuses caractéristiques clés du protocole (doses, fréquence/intervalle des doses, modes d'administration et méthodes de surveillance concernant l'innocuité) et de se conformer à ces exigences. La (BI) contient également des informations sur la façon d'assurer la Prise en charge clinique des sujets participant aux essais cliniques.

Les autorités réglementaires exigent la fourniture d'une BI à jour pour tout médicament étudié. C'est pour cela qu'après approbation de la BI par les chercheurs qui ont produit les données, ce document doit être revu et mis à jour au moins une fois par an ou après réception de nouvelles données significatives.

V.2. Le protocole

Un protocole est un plan de recherche pour chaque essai clinique. Le programme est soigneusement conçu pour assurer la santé des participants et fournir des réponses à des questions de recherche spécifiques. Le protocole décrit les critères d'inclusion et d'exclusion, les horaires d'examen, les procédures, les médicaments et les doses, ainsi que la durée de l'étude.

V.3. Le cahier d'observation (CRF)

Il s'agit de l'enregistrement décrit dans le protocole, des données et d'autres informations sur toutes les personnes impliquées dans l'essai.

V.4. Les procédures opératoires standards (SOP)

Les procédures opératoires standards sont des instructions permanentes, détaillées, écrites par le promoteur pour l'administration de l'essai clinique. Ils fournissent un cadre global unifié conforme aux bonnes pratiques cliniques et aux obligations réglementaires locales.

V.5. Le rapport d'étude

Un rapport d'étude est un document qui décrit les résultats cliniques et statistiques d'une étude et leur interprétation, et fournit des conclusions sur les objectifs primaires et secondaires identifiés au début de l'étude.

VI. LA RECHERCHE CLINIQUE EN ALGÉRIE

Avant 1998, les recherches cliniques se sont déroulées sans cadre réglementaire, ni avis d'un comité d'éthique. L'Algérie a procédé en 1998, par le biais de la Direction de la Pharmacie du Ministère de la Santé, à la mise en place de la réglementation et des procédures suivant les recommandations internationales, dans le respect des normes établies de sécurité et de protection des personnes qui participent à la recherche clinique.

L'activité des essais cliniques a été régie par trois arrêtés, dont deux datent de 2006 (Les arrêtés ministériels 387 et 388), et le troisième de 2009 (l'arrêté n° 200).[44]

Les pays de la région MENA (l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient) avec une population totale de plus de 3 milliards d'habitants, ont accueilli collectivement moins de 7% des essais

cliniques enregistrés dans le monde. Et on dénombre seulement 55 essais cliniques en Algérie jusqu'à 2021, soit un essai pour 1 million d'habitants.[45]

L'intérêt de développer des essais cliniques en Algérie est nécessaire non seulement sur le plan économique en épargnant la facture du médicament, mais aussi pour dispenser des médicaments plus efficaces à la population, prenant ainsi en considération ses différentes composantes, notamment génétique, socio-culturelle et diététique.[46]

Le Ministère de l'Industrie Pharmaceutique s'engage à créer toutes les conditions favorables à la création d'un environnement attractif et compétitif à travers l'élaboration d'une réglementation conforme aux normes internationales qui permettra à l'Algérie de figurer parmi les pays d'étude privilégiés dans les projets de recherche internationaux.[45]

VII. ESSAIS CLINIQUES EN PÉRIODE DE PANDÉMIE DU COVID-19

La pandémie du Covid-19 a eu un impact majeur non seulement sur la santé publique et la vie quotidienne, mais aussi sur les essais cliniques dans le monde entier.

Une analyse descriptive de l'évolution longitudinale des essais cliniques interventionnels de phases II et III initiés en Europe et aux États-Unis, a été effectuée Sur la base du registre public des essais cliniques, EU Clinical Trials Register et de clinicaltrials.gov. Cette analyse consiste ; en (i) une comparaison annuelle du nombre d'essais initiés de 2010 à 2020 et (ii) une comparaison mensuelle de janvier 2020 à février 2021 du nombre d'essais initiés.

Les résultats de cette analyse indiquent que la pandémie de COVID- 19 a affecté à la fois le lancement des essais cliniques dans leur ensemble et le lancement des essais non- COVID- 19. Une augmentation du nombre global d'essais cliniques pourrait être observée tant en Europe qu'aux États-Unis en 2020 par rapport à 2019. Cependant, le nombre d'essais non- COVID- 19 initiés est réduit par rapport à la décennie précédente, avec une légère diminution relative plus importante aux États-Unis qu'en Europe. [47] (Figure 12)

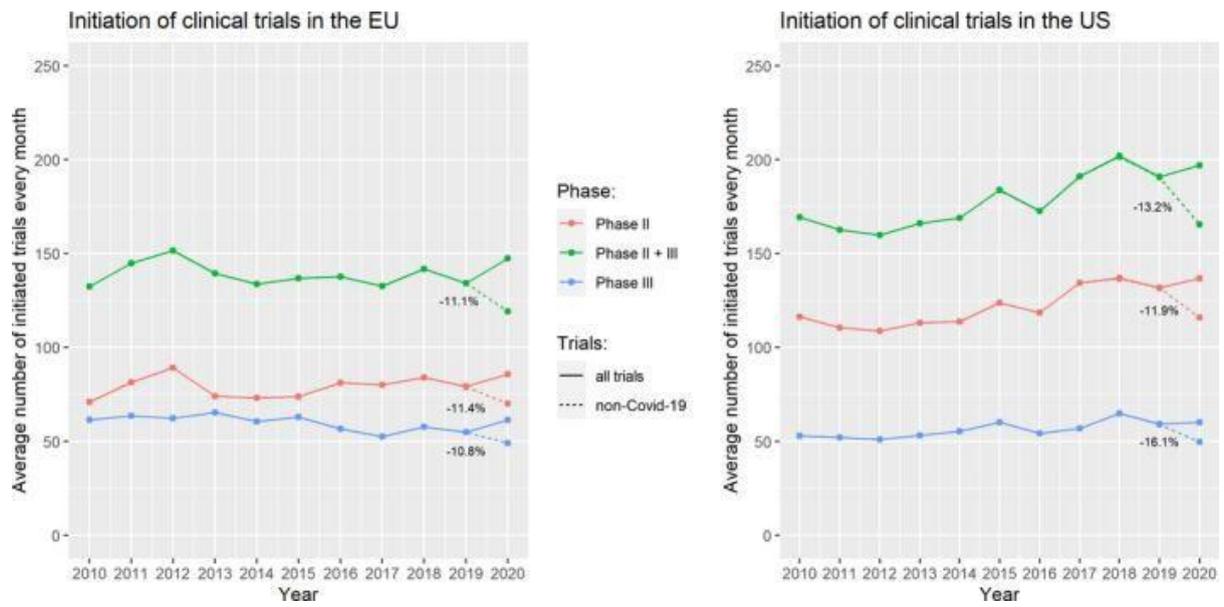


Figure 12 : Début des essais en Europe et aux États-Unis par année de 2010 à 2020

CHAPITRE III:

MEDICAMENTS INNOVANTS ANTICOID-19

I. ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps dits « monoclonaux » sont des immunoglobulines gamma 1 (IgG1) fabriqués aux laboratoires pour le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies, y compris le Covid 19. Ils sont produits par des cellules (il peut s'agir d'une bactérie, d'une levure ou d'une cellule de mammifère) qui ont été sélectionnées et cultivées pour leur capacité à produire un anticorps particulier. Celui-ci a d'abord été obtenu en exposant des cellules immunitaires rigoureusement identiques (un clone cellulaire) à une protéine dite « protéine cible » contre laquelle ce clone a fabriqué un anticorps, comme une réponse immunitaire. Les anticorps monoclonaux neutralisant de manière très précise une protéine sans affecter les autres. Tous les anticorps monoclonaux ont une dénomination qui se termine par mab (qui vient de l'abréviation Monoclonal Antibodies) [50]

I.1. CASIRIVIMAB / IMDEVIMAB

I.1.1. INFORMATIONS ADMINISTRATIVES

Tableau 4 : information administrative.

Nom du médicament :	Ronapreve
Demandeur :	Roche Registration GmbH
Substance active :	casirivimab / imdevimab
Dénomination commune internationale / Nom commun	casirivimab / imdevimab
Groupe pharmaco-thérapeutique (Code ATC) :	Non encore attribué

Indications thérapeutiques :	<p>-Traitement du COVID-19 chez les adultes les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant d'au moins 40 kg qui n'ont pas besoin d'oxygène supplémentaire et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme grave de COVID-19.</p> <p>-Prévention de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.</p>
Forme pharmaceutique :	Solution pour injection/infusion
Dosage(s) :	<p>Flacons à usage unique de 6 mL : 300 mg + 300 mg</p> <p>Flacons multidoses de 20 mL : 120 mg/mL + 120 mg/mL</p>

Conditionnement :	1 flacon (6 mL) + 1 flacon (6 mL) 1 flacon (20 mL) + 1 flacon (20 mL)
Voie(s) d'administration :	Injection sous-cutanée Perfusion
Taille(s) de l'emballage :	1 flacon + 1 flacon

I.1.2. INTRODUCTION

Ronapreve™, également connu sous le nom de REGN-COV2, est un pack combiné contenant deux anticorps monoclonaux (antiviraux) comme principes actifs, le casirivimab (REGN10933) et l'imdevimab (REGN10987), développé par Regeneron Pharmaceuticals, une société de biotechnologie basée aux États - Unis, en collaboration avec l'entreprise pharmaceutique suisse Roche Holding pour la commercialisation en dehors des États - Unis. Le casirivimab et l'imdevimab sont deux anticorps monoclonaux humains recombinants neutralisants d'immunoglobuline gamma 1 (IgG1) avec des régions Fc non modifiées et produits par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO), dirigés contre la protéine de pointe du SRAS-CoV-2, Cela empêche la liaison avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) humain, empêchant ainsi l'entrée du virus dans les cellules[48].

I.1.3. AUTORISATION D'UTILISATION

En novembre 2020, La Food and Drug Administration (FDA) a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) permettre l'utilisation d'urgence du (casirivimab/imdevimab pour le traitement du COVID-19 aux États-Unis, des autorisations similaires ayant ensuite été accordées dans un certain nombre d'autres pays, dont l'Inde, le Canada et la Suisse [32]. En février 2021, Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a donné un avis scientifique positif dans l'UE pour le traitement du COVID-19 confirmé chez les patients qui ne nécessitent pas d'oxygène supplémentaire et qui présentent un risque élevé d'évolution vers un COVID-19 sévère [34].

19 juillet 2021 au Japon, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. a obtenu l'approbation réglementaire du ministère de la Santé, du Travail et des Affaires sociales (MHLW) de (casirivimab/imdevimab) pour le traitement du COVID-19 léger ou modéré[38, 39] ,Suivie en août 2021 l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA) du Royaume-Uni a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMC) pour la prophylaxie et le traitement de l'infection aiguë par le COVID-19[40, 42]. Le casirivimab/imdevimab a également reçu une détermination provisoire en Australie en août 2021 par la Therapeutic Goods Administration (TGA), indiquant son éligibilité pour être considéré pour un enregistrement provisoire dans le cadre du traitement et de la prévention du COVID-19[41].

I.1.4. CARACTERISTIQUES PHARMACEUTIQUES

Ronapreve se présente sous forme d'une solution claire à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle avec un pH de 6,0 contenant les excipients officinaux suivants : L-histidine et monohydrochlorure de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80 et eau pour injections, et qui ne contient pas de conservateurs. La composition qualitative et quantitative en excipients est identique pour REGN10933 et REGN10987.

Il existe deux présentations du Ronapreve correspondant à 1332 mg de chaque anticorps dans un flacon en verre transparent de type I avec bouchons en caoutchouc butyle multidose de 20 ml (volume prélevable de 11,1 ml) et à 300 mg de chaque anticorps dans un flacon en verre transparent de type I avec bouchons en caoutchouc butyle à usage unique de 6 ml (volume prélevable de 2,5 ml). Les flacons de ces deux présentations peuvent être utilisés à la fois par voie intraveineuse (administration concomitante) et par voie sous-cutanée (administration consécutive) [48].

I.1.4.1. Substance active

Dénomination commune : casirivimab et imdevimab pour injection

Nom chimique : casirivimab et imdevimab

Formule et masse moléculaires :

- Casirivimab: C₆₄₅₄H₉₉₇₆N₁₇₀₄O₂₀₂₄S₄₄ ; 145, 23 kDa
- Imdevimab: C₆₃₉₆H₉₈₈₂N₁₆₉₄O₂₀₁₈S₄₂ ; 144, 14 kDa

Formule développée :

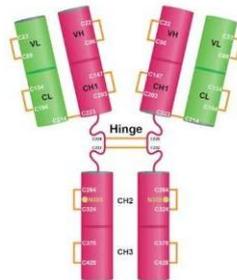


Figure 13 : structure de casirivimab et de imdevimab[49]

VH = région variable de la chaîne lourde ; VL = région variable de la chaîne légère ; CH = région constante de la chaîne lourde ; CL = région constante de la chaîne légère. CH = région constante de la chaîne lourde ; CL = région constante de la chaîne légère.

Le casirivimab et imdevimab sont des hétérotétramère covalent composé de deux chaînes lourdes liées par un disulfure, chacune liée de manière covalente par une liaison disulfure à une chaîne légère, Sur chaque chaîne lourde, il n'y a qu'un seul site de N-glycosylation (Asn300), qui est situé dans la région constante du fragment Fc de la molécule. Les régions déterminant la complémentarité dans les domaines variables des chaînes lourdes et légères du casirivimab ou de l'imdevimab se rejoignent pour former le site d'interaction cible, le domaine de liaison au récepteur de la protéine spicule SRAS-CoV-2 [1].

I.1.4.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce traitement ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

I.1.4.3. Conservation

Ronapreve a une durée de conservation recommandée de 24 mois lorsqu'il est conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Les flacons ne doivent pas être congelés ni secoués. Conserver les flacons dans le carton extérieur pour les protéger de la lumière. Pour les flacons à usage unique de 6 ml co-packagés, après la ponction initiale, le médicament doit être utilisé immédiatement. Tout produit restant doit être jeté. Pour les flacons multidoses de 20 mL co-packagés, après la ponction initiale, si le produit n'est pas utilisé immédiatement, le produit dans le flacon peut être conservé pendant 16 heures à température ambiante jusqu'à 25°C ou pendant 48 heures maximum au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

La solution en flacon doit être diluée avant l'administration intraveineuse. La solution pour perfusion préparée est destinée à être utilisée immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, la durée et les conditions de conservation avant utilisation ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprises entre 2°C et 8°C.

Les seringues préparées doivent être administrées immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, conservez les seringues préparées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures maximum[42].

I.1.5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

I.1.5.1. Mécanisme d'action

Le casirivimab (IgG1 κ) et l'imdevimab (IgG1 λ) sont deux AcM humains recombinants avec des régions Fc non modifiées. Le casirivimab et l'imdevimab se lient à des épitopes non chevauchants du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine Spike du SRAS-CoV-2 avec des constantes de dissociation $KD = 45,8 \text{ pM}$ et $46,7 \text{ pM}$, respectivement. Le casirivimab, l'imdevimab ont bloqué ensemble la liaison du RBD au récepteur ACE2 humain avec des valeurs de CI_{50} (concentration inhibitrice médiane) de $56,4 \text{ pM}$, 165 pM individuellement et $81,8 \text{ pM}$ en association, et empêchent l'attachement viral aux cellules hôtes.

Le casirivimab et l'imdevimab exercent une activité neutralisante à une concentration de 31,0 pM (0,005 µg/ml), inhibant ainsi 50 % de l'infection virale lors de l'épreuve de séroneutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT50)[42].

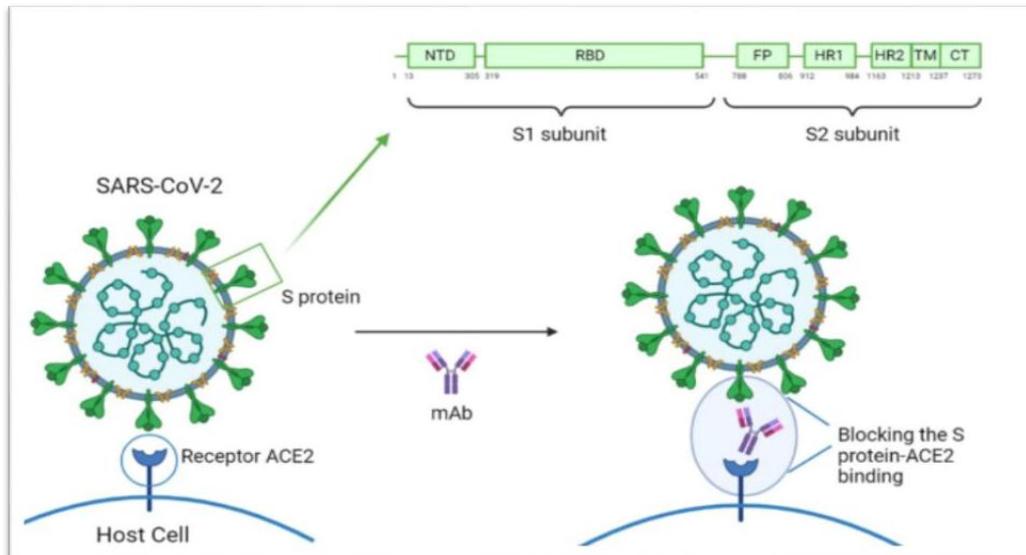


Figure 14: Mécanisme d'action d'un mAb en bloquant la liaison de la protéine S du SRAS-CoV-2 et du récepteur ACE2 humain[51].

I.1.5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le casirivimab et l'imdevimab les deux ont montré une pharmacocinétique (PK) linéaire et dose-dépendante dans les gammes des doses intraveineuses (allant de 150 mg à 4000 mg pour chaque anticorps monoclonal) et sous-cutanées (allant de 300 mg à 600 mg pour chaque anticorps monoclonal) évaluées dans les études cliniques [42].

Le tableau 4 présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques du casirivimab et de l'imdevimab, après l'administration d'une dose unique par voie IV de 1200 mg (casirivimab et d'imdevimab).

Tableau 4: Résumé des paramètres pharmacocinétiques du casirivimab et de l'imdevimab après l'administration d'une dose unique par voie IV de 1200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab) [42]

Paramètre Pharmacocinétique¹	casirivimab	imdevimab
AUC ₀₋₂₈ (mg·jour/L) ²	1754.9 (380.50)	1600.8 (320.88)
AUC _{inf} (mg·jour/L) ³	3563.6 (1239.61)	2890.5 (876.31)
C _{max} (mg/L) ⁴	182.7 (81.45)	181.7 (77.78)
C ₂₈ (mg/L) ⁵	37.9 (10.33)	31.0 (8.24)
Demi-vie (jour)	31.2 (10.59)	27.3 (7.73)

1 Moyenne et écart type de la moyenne; 2 AUC₀₋₂₈ = Aire sous la courbe concentration-temps de t₀ au jour 28 ; 3 AUC_{inf} = Aire sous la courbe concentration-temps de t₀ à l'infini ; 4 C_{max} = Concentration maximale dans le sérum et représente la concentration à la fin de la perfusion; 5 C₂₈ = Concentration au jour 28 après administration ; C_{max} = Concentration sérique maximale

Le tableau 5 présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques du casirivimab et de l'imdevimab, après l'administration d'une dose unique par voie SC de 1200 mg (casirivimab et d'imdevimab).

Tableau 5: Résumé des paramètres pharmacocinétiques du casirivimab et de l'imdevimab après l'administration d'une dose unique par voie SC de 1200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab) [42]

Paramètre Pharmacocinétique¹	casirivimab	imdevimab
AUC ₀₋₂₈ (mg·jour/L) ²	1121.7 (243.12)	1016.9 (203.92)
AUC _{inf} (mg·jour/L) ³	2559.5 (890.35)	2073.3 (628.60)
C _{max} (mg/L) ⁴	52.2 (12.15)	49.2 (11.01)
t _{max} (jour) ^{5,6}	6.7 [3.4, 13.6]	6.6 [3.4, 13.6]
C ₂₈ (mg/L) ⁷	30.5 (7.55)	25.9 (6.07)

1 Moyenne et écart type de la moyenne; 2 AUC₀₋₂₈ = Aire sous la courbe concentration-temps de t₀ au jour 28 ; 3 AUC_{inf} = Aire sous la courbe concentration-temps de t₀ à l'infini ; 4 C_{max} = Concentration sérique maximale; 5 t_{max} = temps pour atteindre la C_{max}; 6 Médiane [minimum, maximum]; 7 C₂₈ = Concentration au jour 28 après administration i.e., au Jour 29;

Pour la prophylaxie préexposition, les schémas thérapeutiques des doses intraveineux et sous-cutanés répétés de casirivimab et imdevimab (dose initiale suivie par des doses de

maintenance une fois toutes les 4 semaines) montrent que les médianes des concentrations sériques minimales à l'état d'équilibre soient similaires aux valeurs moyennes des concentrations sériques minimales observées au jour 29 (C28) après une dose SC unique de 1200 mg de l'association des deux anticorps [42].

➤ **Absorption**

L'administration intraveineuse de casirivimab et d'imdevimab à une dose unique de 600 mg pour chaque anticorps monoclonal entraîne des concentrations sériques maximales en fin de perfusion. Après une dose sous-cutanée unique de 600 mg de chaque anti-corps monoclonal, les temps médians (intervalle de temps) nécessaire pour atteindre les concentrations sériques maximales estimées de casirivimab et d'imdevimab (T_{max}) est de 6,7 (3,4 - 13,6) jours pour casirivimab et 6,6 (3,4 - 13,6) jours pour l'imdevimab, respectivement. Après une dose unique sous-cutanée de 600 mg de chaque anticorps monoclonal, la biodisponibilité du casirivimab et de l'imdevimab a été estimée à 71,8 % et 71,7 %, respectivement [42].

➤ **Distribution**

Après une analyse pharmacocinétique de population le volume total de distribution estimé du casirivimab est de 7,16 L et celui de l'imdevimab de 7,43 L [42].

➤ **Biotransformation**

Le casirivimab et l'imdevimab n'ont pas une voie métabolique caractérisée. sont des anticorps monoclonaux humains IgG1, qui doivent tous être décomposés en petits peptides et acides aminés par catabolisme, comme c'est le cas avec les IgG endogènes [42].

➤ **Élimination**

Les moyennes des demi-vies d'élimination sérique après administration d'une dose de 1200 mg (casirivimab et imdevimab) étaient respectivement de 29,8 (16,4 ; 43,1) jours et de 26,2 (16,9 ; 35,6) jours [42].

❖ **Populations spécifiques**

L'effet de différentes covariables, notamment l'âge, sexe, race, poids corporel, gravité de la maladie, insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab

est inconnu. En raison de leur poids moléculaire (> 69 kDa), une élimination significative du casirivimab et de l'imdevimab n'est pas attendue, ainsi que la dialyse [42].

I.1.5.3. Activité antivirale in vitro

Dans un essai de neutralisation du virus du SRAS-CoV-2 dans des cellules Vero E6, le casirivimab, l'imdevimab et l'association du casirivimab et l'imdevimab ont neutralisé le SRAS-CoV-2 (isolat USA-WA1/2020) avec des valeurs de CE50 de 37,4 pM (0,006 µg/mL), 42,1 pM (0,006 µg/mL) et 31,0 pM (0,005 µg/mL), respectivement. En outre, La caractérisation fonctionnelle in vitro a démontré que l'activité ADCP et ADCC, mais pas l'activité CDC, font partie du mode d'action de REGN-COV2.

I.1.5.4. Résistance virale

Il existe un risque d'échec thérapeutique en raison du développement de variantes virales résistantes au casirivimab et à l'imdevimab lorsqu'ils sont administrés ensemble. Tant que des données sont disponibles, les professionnels de la santé doivent suivre la prévalence des variations du SRAS-CoV-2 dans leur région lorsqu'ils envisagent des choix de traitement.

D'après les tests in vitro, le casirivimab et l'imdevimab en association devraient conserver leur pouvoir de neutralisation contre un certain nombre de variantes du SRAS-CoV-2 préoccupantes/intéressantes, notamment B.1.351 (origine Afrique du Sud/Beta), B.1.1.7 (origine Royaume-Uni/Alpha), P.1 (origine Brésil/Gamma), B.1.427/B.1.429 (origine Californie/Epsilon), B.1.526 (origine New York/Iota), B.1.617.1/B.1.617.3 (origine Inde/Kappa) et B.1.617.2 (origine indienne/Delta), C.37 (origine péruvienne/Lambda) et AY.1/AY.2 (origine indienne/Delta), mais on ignore la corrélation entre les données de neutralisation in vitro et les résultats cliniques[42].

Le casirivimab et l'imdevimab ont démontré une activité de neutralisation réduite contre les VLP pseudotypées avec la séquence complète de la protéine de pointe de la variante B.1.1.529/BA.1 (Omicron ; origine Afrique du Sud) (> 1732 fois et > 754 fois, respectivement casirivimab et imdevimab) et (> 1013 fois pour l'association casirivimab et imdevimab). En raison de la forte réduction de l'activité de neutralisation, il est peu probable que le casirivimab et l'imdevimab ensemble soient actifs contre le variante Omicron [42].

I.1.5.5. DONNES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Aucune étude de cancérogénicité, de génotoxicité et de toxicologie reproductive n'a été menée avec le casirivimab et l'imdevimab.

Dans une étude de toxicologie chez le singe cynomolgus, Des effets non indésirables sur le foie (augmentations transitoires mineures des taux d'AST et d'ALT) ont été observés.

Dans les études de réactivité croisée tissulaire avec le casirivimab et l'imdevimab utilisant des tissus humains adultes et simiens ainsi que des tissus fœtaux humains et fœtaux, aucune liaison de préoccupation clinique n'a été détectée [42].

I.1.6. ESSAIS CLINIQUES

I.1.6.1. Traitement de COVID-19

Patients non hospitalisés

COV-2067 ((NCT04425629) était l'essai de traitement pivot visant à démontrer l'efficacité clinique et virologique chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19 léger à modérer (sujets présentant des symptômes de COVID-19) et ne recevant pas d'oxygène supplémentaire. COV-2067 est un essai clinique de phase 1/2/3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo évaluant REGEN-COV (casirivimab et imdevimab). La cohorte 1 comprenait des sujets adultes âgés de ≥ 18 ans qui n'étaient pas hospitalisés et qui présentaient au moins un symptôme de COVID-19 d'une sévérité au moins légère. Le traitement a été initié dans les 3 jours suivant l'obtention d'un diagnostic positif d'infection virale SRAS-CoV-2[52].

Dans la phase 3 de cet essai, les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque de COVID-19 sévère ont été randomisés pour recevoir une dose intraveineuse unique de casirivimab/imdevimab de 1200 mg (n = 838), 2400 mg (n = 1529) ou 8000 mg (n = 700) ou un placebo (n = 1500). Seules les doses de 2400 mg et 8000 mg étaient initialement incluses ; cependant, sur la base des résultats similaires obtenus avec ces doses dans la partie phase 1/2 de l'essai [53], le protocole de phase 3 a été modifié pour comparer la dose de 1 200 mg et la dose de 600 mg de chaque composant au placebo.

Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients de ceux qui ont été hospitalisés au moins une fois en raison de l'infection par le COVID-19 ou qui sont décédés, quelle qu'en soit la cause, jusqu'au jour 29 parmi les patients ayant un résultat RT-qPCR positif du SRAS-CoV-2 à partir d'un écouvillonnage nasopharyngé lors de la randomisation et présentant au moins un facteur de risque de COVID-19 grave, c'est-à-dire l'ensemble

d'analyses intégrales modifiées. Des réactions ont été observées chez 7 (1,0 %) sujets recevant une dose de 1 200 mg de casirivimab et d'imdevimab par rapport à 24 (3,2 %) sujets qui ont été randomisés dans le groupe placebo, ce qui correspond à une réduction de 70,4 % du nombre de patients hospitalisés en raison de la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues ($p < 0,0024$). Des réactions sont survenues chez 18 (1,3 %) sujets recevant une dose de 2 400 mg de casirivimab et d'imdevimab par rapport à 62 (4,6 %) sujets répartis de façon aléatoire dans le groupe placebo, ce qui correspond à une réduction de 71,3 % par rapport au placebo (casirivimab et imdevimab : 1,3 % ; placebo : 4,6 % ; $p < 0,0001$). En outre, le délai médian de résolution des symptômes était plus court ($p \leq 0,0001$) avec le casirivimab/imdevimab 1200 mg et 2400 mg qu'avec le placebo (10 vs 14 jours pour chaque comparaison). Le casirivimab/imdevimab a également réduit de manière significative ($p < 0,0001$) la moyenne des moindres carrés (MLM) de la charge virale de la ligne de base au jour 7 par rapport au placebo, la différence étant de $-0,71 \log_{10}$ copies/mL avec 1200 mg et $-0,86 \log_{10}$ copies/mL avec 2400 mg. Dans l'ensemble, la plupart des réactions étaient des hospitalisations liées à la COVID-19. Le nombre de patients décédés n'a pas été significativement différent entre le casirivimab/imdevimab 1200 mg et le placebo (un par groupe) ou 2400 mg et le placebo (un contre trois) [52].

Dans la partie phase 1-2 de cet essai, Les données de 275 patients sont rapportées. La différence moyenne des moindres carrés (groupes de doses REGN-COV2 combinés par rapport au groupe placebo) dans la variation moyenne pondérée dans le temps de la charge virale du jour 1 au jour 7 était de $-0,56 \log_{10}$ copies/ml (intervalle de confiance à 95 % [IC], $-1,02$ à $-0,11$) chez les patients atteints de mFAS qui étaient séronégatifs au début de l'étude, et $-0,41 \log_{10}$ copies/ml (IC à 95 %, $-0,71$ à $-0,10$) dans la population globale de l'essai. Dans l'ensemble de population de l'essai 6 % des patients du groupe placebo et 3 % des patients des groupes de doses combinées de REGN-COV2 ont signalé au moins une visite médicale ; parmi les patients initialement négatifs pour les anticorps sériques, les pourcentages correspondants étaient de 15 % et 6 % (différence, -9 points de pourcentage ; IC à 95 %, -29 à 11). Les pourcentages de patients présentant des réactions d'hypersensibilité, des réactions liées à la perfusion et d'autres événements indésirables étaient similaires dans les groupes de doses combinées de REGN-COV2 et dans le groupe placebo [52].

Dans l'étude de phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles pour évaluer le profil dose-réponse des doses uniques intraveineuse ou sous-cutanée de l'association casirivimab/imdevimab chez les patients non hospitalisés atteints de la

COVID-19, au total 803 adultes ont reçu une dose intraveineuse ou sous-cutanée unique de casirivimab/imdevimab dans les 3 jours suivant un test positif pour l'infection par le SRAS-CoV-2. Chez les patients randomisés pour recevoir une dose intraveineuse de 1 200 mg (n = 116), la variation quotidienne par rapport au départ de la charge virale du jour 1 au jour 7 chez ceux qui étaient positifs pour le SRAS-CoV-2 par RT-qPCR et séronégatifs au départ (c'est-à-dire le mFAS séronégatif) était de - 0,56 log₁₀ copies/mL avec le casirivimab/imdevimab par rapport au placebo (p < 0,0007 ; critère d'évaluation principal). Les patients ayant une charge virale élevée (>10⁷ copies/ml) ont vu les réductions de charge virale les plus significatives, avec une différence de la moyenne pondérée dans le temps (TWA) du jour 1 au jour 7 de - 0,85 log₁₀ copies/ml (p 0,0001)[42].

Patients hospitalisés

✓ L'essai RECOVERY

Un essai randomisé multicentrique de plateforme ouvert (NCT04381936), contrôlé, destiné à évaluer les effets des traitements potentiels chez les patients séronégatifs hospitalisés atteints de COVID-19 sévère. 181 hôpitaux à travers tout le Royaume-Uni ont participé à l'évaluation du casirivimab et de l'imdevimab. Au total, 9 785 patients ont assignés au hasard (1:1) pour recevoir soit casirivimab/imdevimab 8 000 mg par perfusion intraveineuse associé à des soins habituels (par exemple, corticostéroïdes et remdesivir), soit les soins habituels seuls, (n = 3 153) étaient séronégatifs, (n = 5 272) étaient séropositifs et (n = 1 360) avaient un statut sérologique inconnu [54].

• Résultat de l'essai

L'essai RECOVERY a montré que l'administration de REGEN-COV 8 000 mg aux soins habituels réduisait la mortalité toutes causes confondues de 20 % chez les patients séronégatifs (population d'analyse principale), par rapport aux soins habituels seuls [42, 54]. Parmi les patients séronégatifs (n = 3 153), 24 % de ceux qui ont reçu le casirivimab/imdevimab en plus des soins habituels sont décédés de toute cause au jour 28, contre 30 % de ceux qui ont reçu les soins habituels seuls (rapport des taux [RR] : 0,80 ; un intervalle de confiance à 95 % (IC) : 0,70-0,91 ; p = 0,001). Il y avait également un risque relatif inférieur de 17 % de progression vers une ventilation mécanique invasive ou de décès (critère composite) avec le casirivimab/imdevimab plus les soins habituels par rapport aux soins habituels seuls chez les patients séronégatifs ne bénéficiant pas d'une telle ventilation au départ (30 % contre 37 % des patients ; risque relatif 0,83 ; IC à 95 % 0,75-0,92). De plus,

dans les groupes de traitement respectifs, la durée médiane d'hospitalisation était de 13 contre 17 jours et la proportion de patients sortis vivants au jour 28 était de 64 % contre 58 % (rapport de taux 1,19 ; IC à 95 % 1,08–1,30). Notamment, les bénéfices concernant ces critères d'évaluation n'ont pas été observés avec casirivimab/imdevimab dans la population globale de l'essai, qui comprenait des patients séronégatifs, séropositifs ou dont le statut sérique d'anticorps était inconnu [42, 54].

I.1.6.2. Prévention du COVID-19

✓ COV-2069

Un essai de phase 3 en cours (NCT04452318), randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo évalue l'efficacité du casirivimab/imdevimab dans la prévention du COVID-19 chez les contacts familiaux de personnes infectées par le SRAS-CoV-2. L'essai a recruté des personnes âgées de ≥ 12 ans vivant avec un patient infecté par le SRAS-CoV-2. Les sujets ont été randomisés pour recevoir une seule dose S/C de 1200 mg (casirivimab/imdevimab) ou un placebo dans les 96 h suivant un résultat positif (RT-qPCR) pour le SRAS-CoV-2 de l'échantillon prélevé du patient infecté. Les sujets dont le test SARS-CoV-2 RT-qPCR était négatif sont entrés dans la cohorte A et ceux dont le test SARS-CoV-2 RT-qPCR était positif sont entrés dans la cohorte B [42, 55, 56].

Dans la cohorte A, le casirivimab/imdevimab a été efficace pour prévenir l'infection symptomatique et asymptomatique par le SRAS-CoV-2 [55]. Parmi 2067 sujets de cette cohorte, 1505 étaient séronégatifs au départ et constituaient la population primaire pour les analyses d'efficacité. La proportion de sujets de cette population ayant développé une infection symptomatique par le SRAS-CoV-2 (confirmée par RT-qPCR) au cours de la période d'évaluation de 28 jours (critère d'évaluation principal) était de 1,5 % avec le casirivimab/imdevimab ($n = 753$) et de 7,8 % avec le placebo ($n = 752$), avec une réduction du risque relatif de 81,4 % (odds ratio [OR] 0,17 ; IC à 95 % 0,09-0,33 ; $p < 0,001$). Dans les groupes respectifs, la durée moyenne des symptômes/de l'infection symptomatique était de 1,2 et 3,2 semaines [56]. De plus, 4,8 % des receveurs de casirivimab/imdevimab contre 14,2 % des receveurs de placebo ont développé une infection asymptomatique ou symptomatique par le SRAS-CoV-2 (confirmée par RT-qPCR), soit une réduction du risque relatif de 66,4 % (OR 0,31 ; IC à 95 % 0,21-0,46 ; $p < 0,001$). La durée moyenne de l'infection dans les groupes respectifs était de 1,1 contre 2,2 semaines. Le casirivimab/imdevimab a également réduit de manière significative ($p < 0,001$) la probabilité d'une charge virale élevée ($> 10^4$ copies/mL)

[1,6 % contre 11,3 % des bénéficiaires du placebo] et la durée totale de la charge virale élevée (18,8 contre 181,6 semaines pour 1000 participants) [55].

Dans la cohorte B, un traitement précoce par le REGN-COV2 a permis d'éviter l'évolution de l'infection asymptomatique par le SRAS-CoV-2 vers une infection symptomatique [56]. Sur les 314 sujets randomisés dans cette cohorte, 204 étaient séronégatifs au départ et ont été évalués pour leur efficacité. Les signes ou symptômes de COVID-19 sont apparus dans les 14 jours suivant un test RT-qPCR positif au départ ou pendant la période d'évaluation de l'efficacité de 28 jours chez 29,0 % des receveurs de casirivimab/imdevimab (n = 100) contre 42,3 % des receveurs de placebo (n = 104) dans cette population, ce qui représente une réduction du risque relatif de 31,5 % (OR 0,54 ; IC à 95 % 0,30-0,97 ; p = 0,0380) [paramètre d'évaluation principal]. La durée moyenne des symptômes par patient symptomatique était de 21,7 et 27,3 jours dans les groupes respectifs. La charge virale moyenne a semblé diminuer plus rapidement avec le casirivimab/imdevimab qu'avec le placebo, avec une différence moyenne ajustée de - 1,5 log₁₀ copies/mL au jour 8 ; le nombre moyen de jours avec une charge virale élevée (> 4 log₁₀ copies/mL) était de 3,4 contre 5,7. Aucun bénéficiaire du casirivimab/imdevimab n'a eu d'hospitalisation ou de visite aux urgences liée au COVID-19, contre six bénéficiaires du placebo [55].

✓ **Étude HV-2093**

Un essai de phase 1 (NCT04519437) randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, évaluant l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de doses sous-cutanées répétées [42]. Les données d'efficacité de cette étude confirment les résultats de la cohorte A de l'étude de phase 3 [56]. Des sujets adultes dont le test de dépistage du SRAS-CoV-2 était négatif au départ ont reçu par voie sous-cutanée 1200 mg de casirivimab/imdevimab (n = 729) ou un placebo (n = 240) toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. Des cas de COVID-19 diagnostiqués cliniquement sont survenus chez 0,4 % des receveurs de casirivimab/imdevimab contre 5,0 % des receveurs de placebo (OR 0,08 ; IC 95 % 0,01-0,30 ; p nominal < 0,0001) [42].

I.1.6.3. Essais cliniques en cours

En plus des essais déjà en cours, une étude de phase 3 (NCT04790786 ; OPTIMISE - C19) recrute des participants pour déterminer les effets des anticorps monoclonaux ayant reçu une autorisation d'utilisation d'urgence de COVID-19 aux États-Unis (y compris le casirivimab/imdevimab). De plus, un essai de phase 3 en Italie évalue l'efficacité du

casirivimab/imdevimab et d'autres anticorps monoclonaux contre le SRAS-CoV-2 pour des patients COVID-19 non hospitalisés (EudraCT2021-002612-31 ; MANTICO). Le recrutement a également lieu dans le cadre d'un essai mondial de phase 2/3 visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de divers médicaments expérimentaux, dont le casirivimab /imdevimab, qui modifie les réponses immunitaires au SRAS-CoV-2 ou améliore le contrôle viral chez les patients COVID-19 non-hospitalisés (NCT04518410 ; ACTIV-2). De plus, un essai de phase 2 (NCT04840459) recrute des patients aux États- Unis pour évaluer les anticorps monoclonaux contre le SRAS-CoV-2 (casirivimab/imdevimab et bamlanivimab) dans le traitement des patients non hospitalisés atteints de COVID-19 léger à modéré et présentant un risque élevé de développer une forme COVID-19 sévère et/ou hospitalisation.

Deux essais de phase 4 au Japon évaluent l'utilisation de casirivimab /imdevimab chez des patients atteints de COVID-19 non sévères (UMIN000045358, R000051784) ou présentant des facteurs de risque de COVID-19 sévères (UMIN000044927, R000051317 ; surveillance). En outre, un programme d'accès élargi est disponible pour fournir un accès à usage compassionnel au casirivimab/imdevimab pour les adultes atteints d'un COVID-19 léger à modéré récemment diagnostiqué avec un risque élevé de résultats négatifs (NCT04617535)[58].

I.1.7. INDICATION THERAPEUTIQUE

I.1.7.1. Traitement

Ronapreve est indiqué pour le traitement du COVID-19 chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kilogrammes) qui ne nécessitent pas d'oxygène supplémentaire et qui présentent un risque accru de voir une forme COVID-19 sévère.

Pour le traitement, la dose recommandée est de 600 mg de casirivimab plus 600 mg d'imdevimab administrés ensemble en une seule perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés ensemble dès que possible après des résultats positifs des tests viraux directs du SRAS-CoV-2 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de COVID-19[42].

I.1.7.2. Prévention

Ronapreve est indiqué Pour la prévention du COVID-19 chez les personnes âgées de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.

Pour la prophylaxie post-exposition, la dose recommandée est de 600 mg casirivimab plus 600 mg d'imdevimab administrés ensemble en une seule perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés dès que possible suivant un contact avec un cas de COVID-19.

Pour la Prophylaxie pré-exposition, la dose recommandée est de 600 mg casirivimab plus 600 mg d'imdevimab administrés ensemble en une seule perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée. Suivie de doses subséquentes de 300 casirivimab mg plus 300 mg d'imdevimab une fois toutes les 4 semaines jusqu'à ce que la prophylaxie ne soit plus nécessaire. Il n'y a pas de données pour les administrations des doses répétées au-delà de 24 semaines [42].

I.1.8. EFFETS INDISERABLES

Dans les essais cliniques, le casirivimab/imdevimab, administré par perfusion intraveineuse ou injection sous-cutanée, a été généralement bien toléré [42, 53, 56].

Toutes les doses intraveineuses de casirivimab/imdevimab évaluées dans les essais cliniques ont entraîné des réactions de perfusion, les signes et symptômes de ces réactions comprenant généralement des frissons, des étourdissements/syncopes, des bouffées vasomotrices, des nausées, des éruptions cutanées et de l'urticaire. En général, les réactions sont survenues pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion, étaient légères à modérées et ont disparu avec les soins standards ou sans intervention [42].

Toutes les études évaluant le casirivimab/imdevimab sous-cutané (doses uniques ou multiples) ont rapporté des réactions au site d'injection, dont les signes et symptômes courants incluent érythème, ecchymose, prurit, œdème, douleur/sensibilité et urticaire. Les réactions étaient généralement légères à modérées, locales et résolues soit avec les soins habituels, soit sans intervention [42].

I.2. SOTROVIMAB

I.2.1. INTRODUCTION

Le sotrovimab (Xevudy®) est un anticorps monoclonal humain recombinant dirigé contre le coronavirus 2 responsable de maladies respiratoires aiguë sévère. Il est développé par Vir Biotechnology en collaboration avec l'industrie pharmaceutique GlaxoSmithKline(GSK) pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) [59]. Le sotrovimab neutralise le SRAS-CoV-2 en se liant à un épitope hautement conservé situé sur le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine spike du virus. Les études précliniques montrent que l'anticorps constitue une barrière élevée contre l'échappement viral et conserve une activité antivirale contre les nouvelles variantes du SRAS-CoV-2 qui sont associées à une transmissibilité et à une invasion immunitaire accrues, notamment la variante Omicron [59, 60].

I.2.2. CARACTERISTIQUES PHARMACEUTIQUES

Le produit xevudy se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion IV fournie dans un flacon à usage unique contenant 500 mg de sotrovimab en tant que substance active (AS) dans 8 mL (62,5 mg/mL) [40].

La solution est claire exempte de particules visibles et incolore à jaune brune avec un pH de 6,0 contenant les excipients officinaux suivants : L-histidine, de monochlohydrate de L-histidine, saccharose, polysorbate 80, L- méthionine et eau pour injections, et qui ne contient pas de conservateurs [40].

I.2.2.1. Substance active

- Dénomination commune : sotrovimab pour injection
- Nom chimique : sotrovimab
- Formule et masse moléculaires : $C_{6480}H_{10030}N_{1738}O_{2036}S_{40}$ approximativement 149 kDa

Sotrovimab également connu sous le nom de VIR-7831 ou GSK4182136, est un anticorps monoclonal (mAb) d'immunoglobuline G humaine (IgG1-kappa) modifié produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO), et se compose de 2 chaînes polypeptidique légères (LC) et de 2 chaînes polypeptidique lourdes (HC) avec 2 liaisons

interchaînes LC et 4 HC et 4 liaisons disulfure intrachaîne, comme le montre la figure ci-dessous [5].

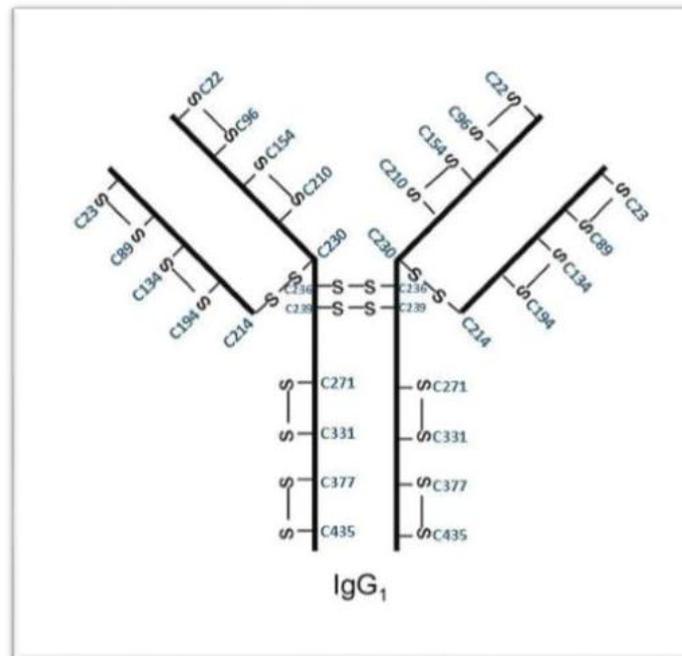


Figure 15 : carte des liaisons disulfure [5]

I.2.2.2. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le Sotrovimab fournie dans une boîte contenant un Flacon en verre borosilicaté transparent de Type I à usage unique de 10 mL, avec bouchon gris en élastomère de chlorobutyle laminé avec du fluoropolymère, scellé par un opercule amovible en aluminium [40].

I.2.2.3. Conservation

Sotrovimab a une durée de conservation recommandée de 18 mois lorsqu'il est conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C dans l'emballage d'origine, Les flacons ne doivent pas être congelés ni secoués. Conserver les flacons dans le carton extérieur pour les protéger de la lumière.

La solution pour perfusion diluée préparée est destinée à être utilisée immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver la solution pour perfusion diluée jusqu'à 24 heures à température réfrigérée (entre 2 °C à 8 °C) ou jusqu'à 6 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C)[40].

I.2.2.4. Incompatibilités

Ce traitement ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments [40].

I.2.3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

I.2.3.1. Classe pharmacothérapeutique :

. Anticorps monoclonaux antiviraux

I.2.3.2. Mécanisme d'action

Le sotrovimab est un mAb IgG1-kappa humain recombinant qui a été conçu avec la technologie Xtend™ exclusive de Xencor pour améliorer sa distribution dans les poumons et prolonger sa demi-vie [60]. Le sotrovimab se lie à un épitope hautement conservé sur le domaine de liaison au récepteur de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 avec une constante de dissociation ($KD = 0,21$ nM) supprimant ainsi la virémie et accélérant la clairance des cellules infectées, mais n'entre pas en compétition avec la liaison au récepteur ACE2 humain (IC 50 valeur $> 33,6$ nM [$5 \mu\text{g/mL}$])[5, 59]. Le domaine Fc du sotrovimab comprend des substitutions d'acides aminés M428L et N434S (modification LS) qui prolongent la demi-vie des anticorps, mais n'ont pas d'impact sur les fonctions effectrices médiées par Fc de type sauvage dans la culture cellulaire [5].

I.2.3.3. Pharmacocinétiques

✓ Absorption

Après une seule perfusion IV de 1 h de sotrovimab 500 mg, la concentration maximale moyenne (C max) était de $117,6 \mu\text{g/mL}$ et la concentration moyenne au jour 29 était de $24,5 \mu\text{g/mL}$; le temps médian jusqu'à C max était de 0,042 jours [40].

✓ Distribution

Sur la base d'une analyse non compartimentale, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 8,1 L [40].

✓ Biotransformation

Le sotrovimab est dégradé par des enzymes protéolytiques largement distribuées dans l'organisme [40].

✓ Élimination

La clairance systémique moyenne et la demi-vie terminale médiane étaient respectivement de 125 mL/jour et ≈ 49 jours [40].

❖ Population spécifique

Les caractéristiques des patients, y compris l'âge et les insuffisances rénales ou hépatiques, ne semblent pas avoir d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique ou l'élimination du sotrovimab [40].

❖ Interactions pharmacocinétiques

Étant donné que le sotrovimab n'est pas métabolisé par les enzymes du CYP450 ou excrété par les reins, les interactions médicamenteuses entre le sotrovimab et les médicaments qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du CYP450 ou qui sont excrétés par les reins sont peu probables [40].

I.2.3.4. Activité antivirale in vitro

In vitro, le sotrovimab a neutralisé le virus SARS-CoV-2 de type sauvage de manière dépendante de la concentration, avec une concentration efficace demi-maximale (CE 50) de 100,1 ng/mL. Dans un modèle de hamster infecté par le SRAS-CoV-2, le sotrovimab a considérablement réduit la perte de poids (un substitut de la maladie clinique), ainsi que la charge virale totale et les niveaux de virus infectieux dans les poumons [5, 59]. Le sotrovimab a présenté une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) dans une culture cellulaire utilisant des cellules natural killer (NK) humaines isolées après engagement avec des cellules cibles exprimant la protéine spike. Le sotrovimab a également provoqué une phagocytose cellulaire dépendant des anticorps (ADCP) dans des essais cellulaires utilisant des monocytes CD14+ ciblant des cellules exprimant la protéine spike [7].

I.2.3.5. Résistance virale

In vitro, le sotrovimab a montré une barrière élevée à la résistance au COVID-19 et a neutralisé des virus pseudotypés exprimant des mutations de résistance aux anticorps monoclonaux de pointe qui confèrent une sensibilité réduite au bamlanivimab, au casirivimab et/ou à l'imdevimab [5, 59]. Il convient de noter qu'une sensibilité réduite au sotrovimab (mesurée par les modifications des valeurs d'EC 50) a été observée avec les variantes d'épitope K356T, P337H/L/R/T et E340A/K/G ; cependant, l'impact clinique de ces variantes n'est pas encore connu [5, 59].

Sur la base d'études précliniques, le pouvoir de neutralisation du sotrovimab devrait être conservé contre un certain nombre de variantes d'intérêt du SRAS-CoV-2, notamment Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Epsilon (B.1.427/B.1.429), Iota (B.1.526), Kappa

(B.1.617.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37). Delta Plus (AY.1/AY.2), Mu (B.1.621) et Omicron (B.1.1.529) [40, 59-62]. Notamment, de tous les anticorps monoclonaux testés, y compris le bamlanivimab, le casirivimab, le cilgavimab, l'imdevimab, le sotrovimab et le tixagevimab, seul le sotrovimab a démontré une neutralisation significative du variant d'Omicron in vitro [61-64].

I.2.4. ESSAIS CLINIQUES

I.2.4.1. Essai de phase II

L'essai BLAZE-4 (NCT04634409), un essai de phase II randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo évaluant l'efficacité des anticorps monoclonaux, seuls ou en combinaison chez des patients adultes à faible risque atteints de COVID-19 léger à modéré[4]. La thérapie combinée de bamlanivimab 700 mg avec sotrovimab 500 mg a réduit de manière significative ($p < 0,001$) le pourcentage de patients ayant une charge virale élevée (c'est-à-dire une charge virale $> 5,27$) de 70 % au jour 7 par rapport au placebo (critère principal). De plus, il n'y a eu aucune hospitalisation ou décès liés au COVID-19 au jour 29, la thérapie combinée a réduit de manière significative la charge virale moyenne du SRAS-CoV-2 par rapport au placebo entre le début de l'étude et les jours 3, 5 et 7[4].

I.2.4.2. Essai de Phase II/III

L'essai COMET-ICE (NCT04545060) était l'essai de traitement pivot à démontrer que le sotrovimab réduit le risque de progression de la maladie chez les adultes non hospitalisés atteints de COVID-19 symptomatique, léger à modéré, qui présentent un risque élevé de progression vers une maladie grave[65, 66]. La COMET-ICE est un essai de phase II/III multicentrique, randomisée en double aveugle et contrôlé par placebo. Les patients inscrits étaient âgés de ≥ 18 ans, avaient été testés positifs pour l'infection par le SRAS-CoV-2, confirmés par la réaction en chaîne par polymérase de la transcriptase inverse (RT-PCR) ou par un test antigénique, et avaient présenté des symptômes dans les 5 jours précédant la randomisation. Les patients devaient également avoir ≥ 1 des facteurs de risque : âge ≥ 55 ans, diabète, obésité (IMC > 30), maladie rénale chronique, une insuffisance cardiaque congestive, une maladie pulmonaire obstructive chronique ou un asthme modéré à sévère [65, 66].

Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose unique de sotrovimab 500 mg ($n = 528$) ou un placebo ($n = 529$), administrée en perfusion IV d'une heure. La randomisation a été

stratifiée selon l'âge, la durée des symptômes de la COVID-19 et la région. Les caractéristiques démographiques et pathologiques de base étaient généralement similaires entre les groupes. Dans la population en intention de traiter (ITT), les facteurs de risque prédéfinis les plus fréquents étaient l'obésité (63 %), suivie par les personnes âgées de ≥ 55 ans (47 %), le diabète (22 %) et l'asthme modéré à sévère (17 %). Le traitement a été administré dans les 3 jours ou 4 à 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19 chez 59 % et 41 % des patients, respectivement [65, 66].

La proportion de patients ayant progressé vers une hospitalisation toutes causes pendant > 24 h ou un décès quelle qu'en soit la cause jusqu'au jour 29 (critère d'évaluation principal) était de 1 % dans le groupe sotrovimab contre 6 % dans le groupe placebo, ce qui est significatif ($p < 0,001$). Réduction du risque relatif de 79 % (IC à 95 % 50–91 %), avec 0 et 14 patients dans les groupes respectifs nécessitant une assistance en oxygène ou une ventilation mécanique [65]. Au jour 29, il n'y a eu aucun décès dans le groupe sotrovimab et 2 décès dans le groupe placebo [66].

Le sotrovimab a également fourni des avantages significatifs ($p \leq 0,007$) par rapport au placebo pour les quatre premiers critères d'évaluation secondaires clés testés hiérarchiquement, qui comprenaient les visites aux urgences toutes causes confondues, les hospitalisations de toute durée ou les décès (réduction du risque relatif ajusté de 66 % ; IC à 95 % 37– 81 %), variation de la charge virale entre le départ et le 8e jour (différence moyenne des moindres carrés – 0,232 log 10 copies/mL ; IC à 95 % – 0,399 à – 0,065) dans la population de virologie ($n = 733$), progression vers une maladie respiratoire grave/critique COVID-19 nécessitant de l'oxygène supplémentaire (réduction du risque relatif ajusté 74 % ; IC à 95 % 41 à 88 %) et modification des symptômes telle que mesurée par le résultat rapporté par le patient inFLUenza (FLU-PRO) plus le score total de la ligne de base au jour 7 (moindre carré différence moyenne - 1,07 ; IC à 95 % - 1,38 à - 0,76)[65]. La mortalité toutes causes confondues, l'un des principaux critères d'évaluation secondaires hiérarchiques, n'a pas été formellement analysée en raison d'un nombre inférieur de décès anticipés [66].

I.2.4.3. Essai de Phase III

L'essai COMET-TAIL (NCT04913675), un essai de phase III COMET-TAIL en cours, multicentrique, randomisé et ouvert indiquant que l'administration IM de sotrovimab était non inférieure à l'administration IV pour le traitement du COVID-19 léger à modéré chez les patients non hospitalisés, adolescents à haut risque âgés de ≥ 12 ans et adultes ($n = 983$) [39]. Après l'administration IM ou IV de sotrovimab 500 mg, une progression vers une hospitalisation toutes

causes pendant > 24 h ou un décès quelle qu'en soit la cause jusqu'au jour 29 est survenue chez 2,7 % et 1,3 % des patients, respectivement ; la différence ajustée entre les administrations était de 1,07 % et la borne supérieure de l'IC à 95 % ne dépassait pas la marge de non-infériorité prédéterminée de 3,5 % (critère principal) [39].

L'essai ACTIV-3-TICO (NCT04501978), une étude clinique de phase III multinational, en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo. Des analyses de futilité intermédiaires de deux thérapies par anticorps monoclonaux neutralisants, à savoir le sotrovimab et le BR11-196 plus BR11-198, dans chez des adultes hospitalisés atteints de COVID-19 ont signalé [67]. Il n'y avait pas de différence significative (basée sur un IC à 95 %) entre le sotrovimab (n = 182) et le placebo (n = 178) receveurs par rapport à une catégorie plus favorable sur l'échelle pulmonaire au jour 5 (rapport de cotes ajusté 1,07 ; IC à 95 % 0,74–1,56), une catégorie plus favorable sur l'échelle des complications pulmonaires plus au jour 5 (1,08 ; 0,74 –1,58) et une récupération clinique soutenue plus favorable au jour 90 (rapport de taux ajusté 1,12 ; 0,91–1,37). L'inscription dans le bras sotrovimab a été interrompue sur la base de l'analyse [67].

I.2.4.4. Essais cliniques en cours

✓ Essai de Phase I

Une étude de phase I (COVIDMAB ; NCT05135650) recrute des patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques pour évaluer la pharmacocinétique du sotrovimab lorsqu'il est administré en tant que prophylaxie pré-exposition pour COVID-19[68].

✓ Essai de Phase II

COMET-PEAK (NCT04779879), un essai multinational de phase II randomisé en double aveugle; pour évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique d'un sotrovimab de deuxième génération chez des patients non hospitalisés atteints de COVID-19 léger à modéré est en cours [68].

COMET-PACE (NCT05124210) Un essai de phase II en ouvert (est également en cours de recrutement pour évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'innocuité du sotrovimab chez les patients pédiatriques âgés de < 18 ans atteints de COVID-19 léger à modéré qui présentent un risque élevé de progression de la maladie[68].

Le sotrovimab est également à l'étude pour la prévention du COVID-19. Un essai ouvert de phase II (NCT05210101) recrute des patients immunodéprimés présentant une immunité

humorale altérée contre le SRAS-CoV-2 pour examiner la tolérabilité du sotrovimab IV lorsqu'il est administré en prophylaxie du COVID-19.

✓ **Essai de Phase II/III**

L'essai RECOVERY (NCT04381936), un essai multinational, randomisé et ouvert de phase II/III (pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de plusieurs traitements, y compris le sotrovimab, chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19[68].

✓ **Essai de Phase IV**

TURN-COVID (NCT05195060), Une étude observationnelle prospective (aux Pays-Bas recrute des patients pour évaluer l'utilisation d'anticorps monoclonaux neutralisants, y compris le sotrovimab, et d'autres agents antiviraux pour le traitement du COVID-19. Le recrutement est également en cours dans une étude observationnelle rétrospective (NCT05144178) aux Émirats arabes unis pour évaluer l'efficacité du sotrovimab chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19 symptomatique précoce qui présentent un risque élevé d'hospitalisation[68].

I.2.5. AUTORISATION D'UTILISATION

En mai 2021 aux États-Unis ,la Food and Drug Administration (FDA) a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) permettre l'utilisation du sotrovimab pour le traitement du COVID-19 léger à modéré chez les patients présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère [32, 69], Plusieurs autres pays, dont l'Arabie saoudite, Bahreïn, le Brésil, le Canada, l'Égypte, le Japon, le Koweït, Singapour, le Qatar, la Suisse, la Thaïlande et les Émirats arabes unis, ont depuis accordé des autorisations provisoires, d'urgence ou conditionnelles similaires[34, 35, 38, 39] . Suivie en août 2021 Le sotrovimab a également reçu une autorisation de mise sur le marché provisoire en Australie par le TGA [41], et une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au Royaume-Uni émis par MHRA pour le traitement des personnes de plus de 12 ans atteintes de covid-19 léger à modéré et présentant un risque élevé de développer une maladie grave [70].

Le 17 décembre 2021, Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a donné la première approbation complète dans l'UE pour le traitement du COVID-19 chez les adolescents âgés de ≥ 12 ans et pesant ≥ 40 kg et les adultes qui n'ont pas besoin d'une supplémentation en oxygène et qui présentent un risque élevé d'évolution vers une forme sévère [40, 42].

I.2.6. DONNES DE SECURITE PRÉCLINIQUE

Aucune étude de cancérogénicité, de génotoxicité et de toxicologie reproductive n'a été menée avec le sotrovimab.

Dans une étude toxicologique chez le singe, le sotrovimab n'a eu aucune toxicité lorsqu'il était administré par voie intraveineuse à dose répétée pendant 2 semaines [40].

I.2.7. INDICATION THERAPEUTIQUE

Le sotrovimab est indiqué pour le traitement du COVID-19 chez les adolescents âgés de ≥ 12 ans et pesant ≥ 40 kg et les adultes qui n'ont pas besoin d'une supplémentation en oxygène et qui présentent un risque élevé d'évolution vers une forme sévère [40].

I.2.8. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La dose recommandée de sotrovimab est de 500 mg, administrée en une seule perfusion intraveineuse (IV) après dilution. Il est recommandé d'administrer le sotrovimab dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19 et il doit être administré dans des établissements de santé où les patients peuvent être surveillés pendant et au moins 1 h après l'administration.

En plus de l'administration IV, l'administration intramusculaire (IM) de sotrovimab pour le traitement du COVID-19 est en cours d'évaluation pour augmenter l'accès et la commodité des patients [40].

I.2.9. EFFETS INDISERABLES

Dans l'étude COMET-ICE menée chez des patients atteints de COVID-19 léger à modéré, l'incidence globale des événements indésirables (EI) dans les groupes sotrovimab (n = 523) et placebo (n = 526) était de 22 % et 23 %, l'EI le plus marqué (> 1 %) survenant plus fréquemment avec le sotrovimab qu'avec le placebo étant la diarrhée (2 % contre < 1 %) [65]. Contrairement aux 6 % et 7 % des bénéficiaires du placebo, 2 % et 3 % des bénéficiaires du sotrovimab, respectivement, ont présenté des effets indésirables graves (Un cas d'anaphylaxie a été signalé après la perfusion de sotrovimab dans le cadre d'une étude menée chez des patients hospitalisés; le patient a reçu de l'épinéphrine, et la réaction s'est résorbée) ou EI de grades 3 ou 4, mais aucun EI grave n'a été causé par le sotrovimab[66].

Pendant la durée de l'étude, y compris la période de suivi, il n'y a eu aucun décès dans le groupe sotrovimab et quatre décès dans le groupe placebo (liés à une pneumonie COVID-19, une pneumonie ou une insuffisance respiratoire). L'incidence des réactions systémiques liées à la perfusion (y compris les réactions d'hypersensibilité), un EI d'intérêt particulier, était faible et similaire entre les groupes de traitement (1 % dans chaque groupe), toutes les réactions étant de grade 1 ou 2 de gravité [65].

Dans l'étude COMET-TAIL, les personnes recevant un traitement par sotrovimab IM ou IV ont rarement présenté des EI graves ou des EI de grades 3 ou 4[39].

I.3. TOCILIZUMAB

I.3.1. INTRODUCTION

Le TCZ (nom de code MRA pour myeloma receptor antagonist) est le premier anticorps monoclonal humanisé qui inhibe le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6R). Il est connu en Europe sous la marque RoActemra et hors d'Europe sous la marque Actemra. Le TCZ a été approuvé pour la première fois au Japon en juin 2005 pour la maladie de Castleman et a ensuite été approuvé au Japon pour d'autres indications, notamment la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs). L'autorisation de mise sur le marché de RoActemra au sein de l'Union Européenne a été délivrée par la commission européenne le 16 janvier 2009 au titre du traitement de la PR active, modérée à sévère. Aux Etats Unis, l'approbation de l'Actemra par la Food Drug Administration dans la PR date de janvier 2010. L'AJIs évolutive chez les patients âgés de deux ans et plus fait également partie des indications de l'Actemra aux États-Unis et au Mexique et de RoActemra en France.

I.3.2. FORMES PHARMACEUTIQUES

C'est une solution à diluer pour perfusion à 20mg/ml, stérile, transparente à opalescente, incolore à jaune pâle et ne contient pas de conservateur.

RoActemra® Livré dans une boîte contenant des flacons en verre (Type I) avec bouchon (caoutchouc butyle) et disponible en 3 volumes différents : 4 ml, 10 ml et 20 ml. Cette formule contient les excipients suivants : saccharose, polysorbate 80, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté et l'eau pour préparation injectable. Les flacons de RoActemra® doivent être conservés au réfrigérateur à une certaine température Entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière dans leur conditionnement extérieur. Ils ne doivent pas être congelés. La durée de conservation avant ouverture est de 30 mois. Après dilution, la solution pour perfusion préparée est physiquement et chimiquement stable dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à 30 °C pendant 24 heures [71].

I.3.3. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

I.3.3.1. Classe pharmacothérapeutique :

Immunosuppresseurs, Inhibiteurs d'interleukine ; Code ATC : L04AC07 [1].

I.3.3.2. -Mécanisme d'action :

L'IL-6 est une cytokine produite par des types cellulaires très variés et peut exercer son action sur quasiment tous les types cellulaires. En effet, l'IL-6 est capable d'induire une signalisation cellulaire par une voie classique : *via* l'IL-6R α transmembranaire associé à la gp130 (ubiquitaire et responsable de la signalisation), mais aussi *via* l'IL-6Rx soluble qui est également capable de lier l'IL-6 et d'induire un signal *via* la gp130 sur toutes les cellules [72].

Le tocilizumab fait partie de la classe des immunosuppresseurs. En se liant de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, le tocilizumab va bloquer la fixation de la cytokine sur ses récepteurs et donc l'empêcher d'agir. En effet, la transduction du signal médiée par l'IL-6 ne peut avoir lieu sans gp130. L'utilisation du TCZ permet ainsi d'inhiber les effets locaux et systémiques de l'IL6 [71].

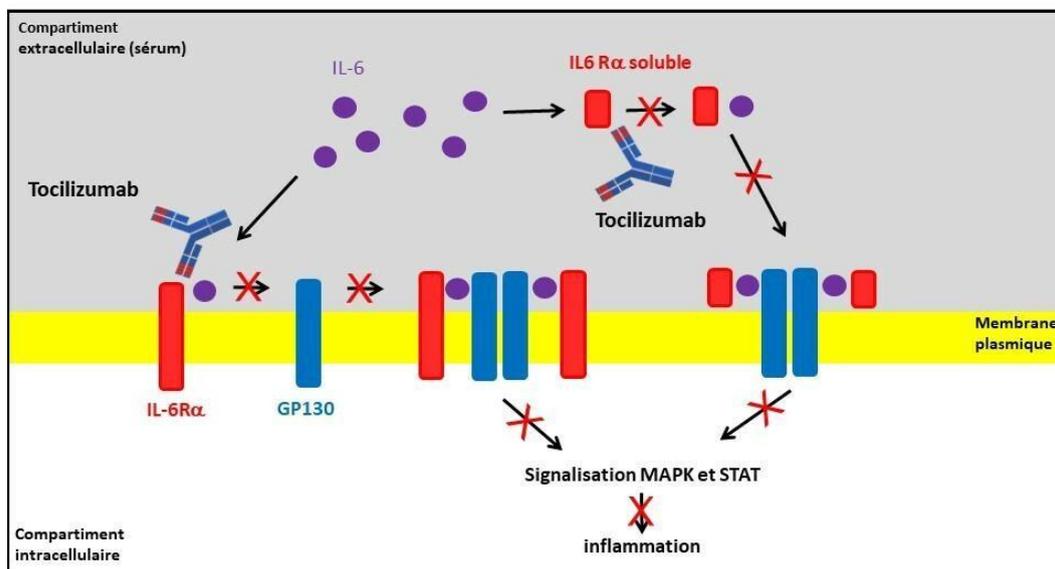


Figure 16 : Mécanisme d'action de tocilizumab

I.3.3.3. Effets pharmacodynamiques :

Dans les études cliniques chez des patients recevant du tocilizumab, une diminution CRP rapide, vitesse de sédimentation, concentration sérique de protéine amyloïde A et le fibrinogène a été observé. Sur son effet sur les marqueurs de phase aiguë Inflammation, traitement par tocilizumab associé à une diminution du nombre de plaquettes resté dans la plage normale. Augmentation observée de la concentration d'hémoglobine Cela peut s'expliquer par le fait que le tocilizumab réduit l'effet de l'IL-6 sur la production Hepsidine, qui augmente la disponibilité du fer. Chez les patients atteints de COVID-19 ayant reçu une dose de tocilizumab 8 mg/kg administrée par voie intraveineuse, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès le jour 7 [71].

I.3.4. PHARMACOCINÉTIQUE

Après l'administration intraveineuse, chez les patients adultes atteints de COVID-19, le volume central de distribution a été de 4,52 L, le volume périphérique de distribution a été de 4,23 L, ce qui a conduit à un volume de distribution de 8,75 L. Au final le tocilizumab est éliminé de la circulation de manière biphasique, avec une phase de clairance linéaire et une phase de clairance non linéaire dépendante de la concentration, la valeur de la clairance linéaire a été estimée à 17,6 ml/h chez les patients en catégorie 3 à l'inclusion sur l'échelle ordinale (OS 3, patients nécessitant une oxygénothérapie), 22,5 ml/h chez les patients en OS 4 à l'inclusion (patients nécessitant une oxygénothérapie à fort débit ou une ventilation non invasive), 29 ml/h chez les patients en OS 5 à l'inclusion (patients nécessitant une ventilation mécanique) et 35,4 ml/h chez les patients en OS 6 à l'inclusion (patients nécessitant une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ou une ventilation mécanique et un soutien organique supplémentaire). La clairance non linéaire, dépendante de la concentration, joue un rôle majeur aux concentrations faibles de tocilizumab. Lorsque la voie de la clairance non linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de tocilizumab, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire

Aucune étude spécifique concernant les effets de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques du TCZ n'a été effectuée. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'insuffisance rénale légère n'a pas d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de TCZ. Ces dernières ne sont pas non plus affectées par l'âge, le sexe et l'origine ethnique [71].

I.3.5. INDICATIONS ET PLACE DANS LA STRATÉGIE THERAPEUTIQUE DU COVID-19

Le 6 décembre 2021, ROACTEMRA a reçu l'AMM européenne sur la base d'une étude institutionnelle de Phase III (RECOVERY) évaluant ses effets sur l'hospitalisation COVID-19 et l'hypoxie ($\text{SaO}_2 < 92\%$ dans l'air ou les patients nécessitant une oxygénothérapie) et signes d'inflammation ($[\text{CRP}] \geq 75 \text{ mg/L}$).

En unité de médecine, ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de la maladie à (COVID-19) chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit et ayant un état inflammatoire marqué et en absence d'amélioration après 48 h aux soins standards incluant les corticoïdes.

En unité de réanimation, ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de la maladie à (COVID-19) chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation non invasive, en absence d'amélioration après 48 h aux soins standards incluant les corticoïdes, dans un délai maximal de 72 heures après l'admission en réanimation. [73]

I.3.6. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré par un professionnel de la santé ayant une expérience. Des cartes de surveillance doivent être remises à tous les patients recevant ROACTEMRA.

La posologie recommandée pour le traitement de la COVID-19 chez les patients recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique est une perfusion intraveineuse unique de 8 mg/kg administrée sur une durée de 60 minutes. Si les signes cliniques ou les symptômes s'aggravent ou ne s'améliorent pas après la première dose, une perfusion supplémentaire de ROACTEMRA 8 mg/kg peut être administrée. L'intervalle entre les deux perfusions doit être d'au moins 8 heures.

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans et les patients présentant une insuffisance rénale légère [71].

Après dilution à l'aide d'une solution de chlorure de sodium stérile apyrogène à 9 mg/ml (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie RoActemra doit être administré par perfusion

intraveineuse d'une durée d'une heure chez les patients atteints de covid-19 et donc :

- Chez les patients ≥ 30 kg RoActemra doit être dilué pour atteindre un volume final de 100 ml.
- Chez les patients < 30 kg RoActemra doit être dilué pour atteindre un volume final de 50 ml. [71]

I.3.7. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il a été démontré que l'IL-6 inhibait l'expression des isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4). Par conséquent, l'activité de ces enzymes du CYP450 peut être restaurée lors de l'instauration du traitement par TCZ. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue ($T_{1/2} = 8$ à 14 jours), l'effet du TCZ sur l'activité de ces isoenzymes peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement par TCZ, un ajustement individuel de la posologie des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes citées précédemment (par exemple, atorvastatine, théophylline, warfarine, phénytoïne, ciclosporine, inhibiteurs calciques ou benzodiazépines) pourrait être proposé aux patients concernés pour maintenir leur efficacité thérapeutique : augmentation de la posologie lors de l'instauration du TCZ et diminution une à deux semaines après l'arrêt du TCZ. [71]

I.3.8. GROSSESSE ET ALAITEMENT

Les données sur l'utilisation du tocilizumab chez la femme enceinte sont insuffisantes. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'une nécessité absolue. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt [1].

On ne sait pas si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel. Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par RoActemra doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de RoActemra pour la mère [71].

I.3.9. BILAN PRÉ-THERAPEUTIQUE

Comme pour tout biomédicament, l'instauration d'un traitement par TCZ requiert la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique. Ce dernier vise à rechercher systématiquement les principales contre-indications et/ou précautions d'emploi du TCZ.

L'administration de ROACTEMRA n'est pas recommandée chez les patients atteints de la COVID19 : [71]

- ne présentant pas des taux de CRP élevés n'a pas été établis
- ne recevant pas une corticothérapie systémique
- présentant d'une autre infection active sévère concomitante
- présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 10 x LSN
- présentant un nombre de neutrophiles < 1 x 10⁹ /L ou un nombre de plaquettes < 50 x 10³ /μL

Tocilizumab est contre-indiqué en cas : [71]

- Hypersensibilité au tocilizumab ou à l'un de ses excipients
- Infections sévères et incontrôlées, à l'exception de la COVID-19.

I.3.10. ESSAIS CLINIQUES

I.3.10.1. Etude RECOVERY :

Il s'agit d'une étude de phase II/III, de supériorité, multicentrique, randomisée, ouverte, adaptative, non stratifiée menée dans 131 organisations hospitalières du National Health Service du Royaume-Uni. Cette étude a évalué le tocilizumab en association aux soins standards versus soins standards seuls. Les patients affectés au tocilizumab devaient recevoir le tocilizumab en une seule perfusion intraveineuse de 60 min. La dose de tocilizumab était établie en fonction du poids corporel (800 mg si poids > 90 kg ; 600 mg si poids > 65 et ≤ 90 kg ; 400 mg si poids > 40 et ≤ 65 kg ; et 8 mg/kg si poids ≤ 40 kg). Une deuxième dose pouvait être administrée 12 à 24 h plus tard si, de l'avis du médecin traitant, l'état du patient ne s'était pas amélioré. L'essai est enregistré auprès de l'ISRCTN (50189673) et de ClinicalTrials.gov (NCT04381936). [74]

Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes confondues. Les critères de jugement secondaires étaient le délai de sortie de l'hôpital et, parmi les patients ne recevant pas de ventilation mécanique invasive lors de la randomisation, la réception d'une ventilation mécanique invasive (y compris l'oxygénation par membrane extracorporelle) ou le décès. Les

résultats cliniques subsidiaires prédéfinis étaient l'utilisation d'une assistance respiratoire non invasive, le temps nécessaire à l'arrêt réussi de la ventilation mécanique invasive, et recours à la dialyse rénale. [74]

✓ **Résultat :**

Entre le 23 avril 2020 et le 24 janvier 2021, 4 116 patients ont été randomisés dans l'étude : 2 022 dans le groupe ROACTEMRA (tocilizumab) + soins standards et 2 094 dans le groupe soins standards. L'âge moyen de ces participants était de 63,6 ans (ET 13,6). Lors de la randomisation, 562 (14 %) des 4 116 patients recevaient une ventilation mécanique invasive, 1 686 (41 %) des 4 116 recevaient une assistance respiratoire non invasive (y compris de l'oxygène nasal à haut débit, une pression positive continue et une ventilation non invasive), et 1 868 (45 %) sur 4 116 ne recevaient aucune assistance respiratoire autre qu'une simple oxygénothérapie (neuf de ces patients n'auraient pas reçu d'oxygène lors de la randomisation). La CRP médiane était de 143 (IQR 107–204) mg/L.

La majorité des patients a complété le formulaire de suivi (97 % des patients du groupe ROACTEMRA et 98 % des patients du groupe soins standards) : 84 % des patients du groupe ROACTEMRA ont reçu au moins une dose de tocilizumab et 29 % ont reçu plus d'une dose de tocilizumab.

Dans l'analyse ITT, 30,7 % (621/2 022) des patients du groupe tocilizumab + soins standards et 34,8 % (729/2 094) des patients du groupe soins standards seuls sont décédés dans les 28 jours : RR = 0,85 ; IC95% = [0,76 ; 0,94] ; p = 0,0028 ; soit une réduction du risque de décès de 15 %.

Dans les analyses en sous-groupes, le bénéfice sur la mortalité a été observé chez les patients recevant une corticothérapie systémique concomitante (29 % versus 35 %, RR = 0,79 ; IC95% = [0,70 ; 0,89]) mais pas chez ceux sans corticothérapie systémique concomitante (39 % versus 35 %, RR = 1,16 [0,91 ; 1,48]). Par ailleurs aucun bénéfice sur la mortalité n'a été observé chez les patients sous ventilation mécanique invasive : 49 % versus 51 %, RR = 0,93 ; IC95% = [0,74 ; 1,18]. [74]

I.3.10.2. Etude REMAP-CAP

Cette étude a évalué le tocilizumab (8 mg/kg et jusqu'à un maximum de 800 mg par dose) et le sarilumab (400 mg), en association aux soins standards versus les soins standards seuls chez 803 patients adultes atteints de COVID-19 sévère admis dans une unité de soins

intensifs, recevant une assistance respiratoire ou cardiovasculaire et éligibles pour recevoir un traitement immunomodulateur. Cette étude a mis en évidence une différence statistiquement significative sur le co-critère de jugement principal : le nombre médian de jours sans assistance respiratoire ou cardiovasculaire (10 jours versus 0 jours, soit un OR ajusté = 1,64 ; IC95% = [1,25 ; 2,14]) ; et la mortalité à l'hôpital, jusqu'au jour 21 (27,0 % [108/395] versus 35,8 % [142/397], soit un OR ajusté = 1,64 ; IC95% = [1,14 ; 2,35]). [75]

I.3.10.3. Etude CORIMUNO

Cette étude française a évalué l'efficacité du tocilizumab en perfusion intraveineuse (8 mg/kg, selon la posologie de l'AMM) versus les soins standards chez 131 patients (inclus entre le 31 mars et le 18 avril 2020) atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie modérée ou sévère nécessitant au moins 3 L/min d'oxygène mais sans ventilation ni admission en unité de soins intensifs, avec un suivi de 28 jours. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le co-critère de jugement principal défini par le pourcentage de patient ayant un score supérieur à 5 sur l'échelle OMS-CPS (échelle de progression clinique en 10 points) au jour 4 : 12 patients versus 19 patients (différence médiane du risque absolu = -9,0 % ; IC90% = [-21,0 ; 3,1], NS) et la survie sans ventilation à J14 : 24 % versus 36 % (HR = 0,58 ; IC90% = [0,33 ; 1,00], NS). Aucune différence n'a été observée sur la mortalité à J28 : 7 décès dans le groupe tocilizumab versus 8 décès (HR ajustée = 0,92 ; IC95% = [0,33 ; 2,53] ; NS). [76]

II. ANTIVIRAUX

II.1. MOLNUPIRAVIR

II.1.1. INTRODUCTION

Le molnupiravir (EIDD-2801/MK-4482) est un médicament innovant développé par Drug Innovation Ventures à l'Université Emory, puis a été acquis par Ridgeback Therapys en partenariat avec Merck & Co, États-Unis [77]. Reçu sa première approbation le 4 novembre 2021 au Royaume-Uni pour le traitement des formes modérées à légères du COVID-19[78] le Molnupiravir est un inhibiteur de l' RNA-dépendent RNA-Polymérase (RdRp) , initialement émergé comme un traitement possible des virus de la grippe et des alpha virus en raison de son effet inhibiteur significatif sur les cultures cellulaires[48, 79] . Cependant, ce médicament a également démontré une activité contre une variété de virus, y compris le SRAS-CoV-2. Il semble fonctionner par le mécanisme de « catastrophe d'erreur » qui repose essentiellement sur le concept selon lequel en augmentant le taux de mutation dans le génome viral au-delà d'un seuil biologiquement tolérable, il deviendra mortel pour le virus et conduira à son extinction [80].

Les données cliniques publiées indiquent que le molnupiravir a une bonne sécurité, tolérabilité et biodisponibilité orale chez l'homme. Des formes posologiques orales de molnupiravir qui répondent aux besoins des patients pourraient être disponibles au cours du premier ou du deuxième trimestre de 2022. La pandémie actuelle exige un traitement COVID-19 conforme, sûr, tolérable et efficace par voie orale. Les auteurs pensent que le molnupiravir répond à ces exigences et constitue un traitement révolutionnaire contre le COVID-19.

II.1.2. PRÉSENTATION ET DOSAGE

Le molnupiravir (LAGEVRIO) se présente sous forme de gélules dosées de 200 mg, La posologie chez les patients adultes est de 800 mg (quatre gélules de 200 mg) prises par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours dès que possible après qu'un diagnostic de COVID-19 a été posé et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.[81]



Figure 17

II.1.3. STRUCTURE CHIMIQUE

Le molnupiravir est un analogue de pyrimidine ribonucléoside avec le nom chimique ((2R, 3S, 4R, 5R)-3,4-dihydroxy-5-(4-(hydroxyamino)-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl) tetrahydrofuran-2-yl) méthyl isobutyrate (**fig01**). Les autres noms du molnupiravir sont EIDD-1931-isopropyl ester; EIDD-2801; MK-4482; uridine, 4-oxime, 5'-(2-methylpropanoate); and β -D-N4-hydroxycytidine-5'-isopropyl ester [82].

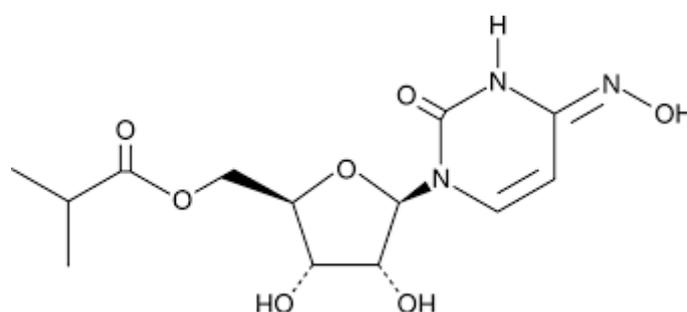


Figure 18 : structure du molnupiravir [83]

II.1.4. SYNTHÈSE CHIMIQUE

À ce jour, il existe quelques rapports sur la synthèse du molnupiravir avec différents niveaux de complexité qui lui sont associés. La première voie de synthèse rapportée par l'Université Emory impliquait cinq étapes à partir de l'uridine avec des rendements incertains et le réactif coûteux 1, 2,4-triazole. [84]

C. Oliver Kappe, Doris Dallinger, Université de Graz, Autriche, et leurs collègues ont développé une synthèse améliorée de l'EIDD-2801 à partir de l'uridine en réordonnant stratégiquement les étapes de synthèse.

Par rapport à la voie d'origine, le rendement en EIDD-2801 a été amélioré à 61 %.[85]

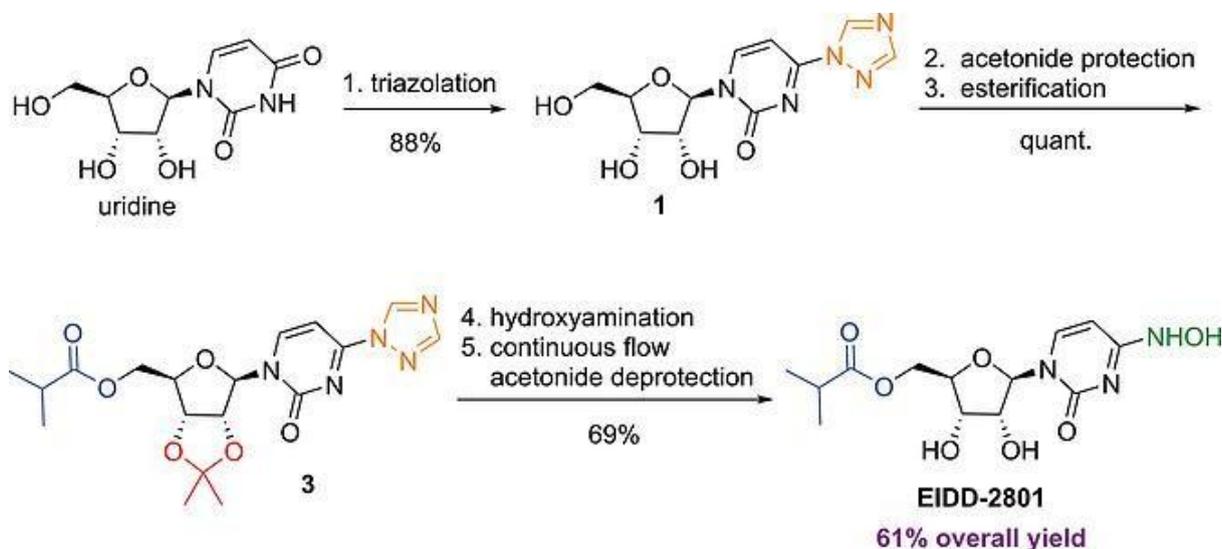


Figure 19 : Une synthèse à haut rendement d'EIDD-2801 à partir d'uridine

II.1.5. MÉCANISME D'ACTION

L'activité antivirale à large spectre du molnupiravir est attribuée à son mécanisme de mutagenèse qui se produit en deux étapes. Le molnupiravir (promédicament) est clivé dans le plasma par des estérases de l'hôte pour former le β -D-N4-hydroxycytidine (NHC) ou EIDD-1931 qui est un analogue nucléotidique actif. Cette forme active est convertie en son 5'-triphosphate correspondant (NHC triphosphate ou MTP) à l'intérieure de la cellule, où il va servir comme substrat pour RNA-dépendent RNA polymérase (RdRp) à la place du cytidine triphosphate (CTP) et uridine triphosphate (UTP). Dans la première étape, RdRp synthétise l'ARN génomique à brin négatif (ARN-g) en utilisant l'ARN génomique à brin positif (ARN+g) comme matrice. Suite à cela, dans la deuxième étape, ARN+g ou ARN sous-génomique est synthétisé en utilisant l'ARN contenant M comme matrice. L'ARN contenant M dans l'ARN -g provoque une mutation dans l'ARN +g et l'ARN sous-génomique formé par la suite, entraînant une mutagenèse mortelle pour le virus. [77, 86]

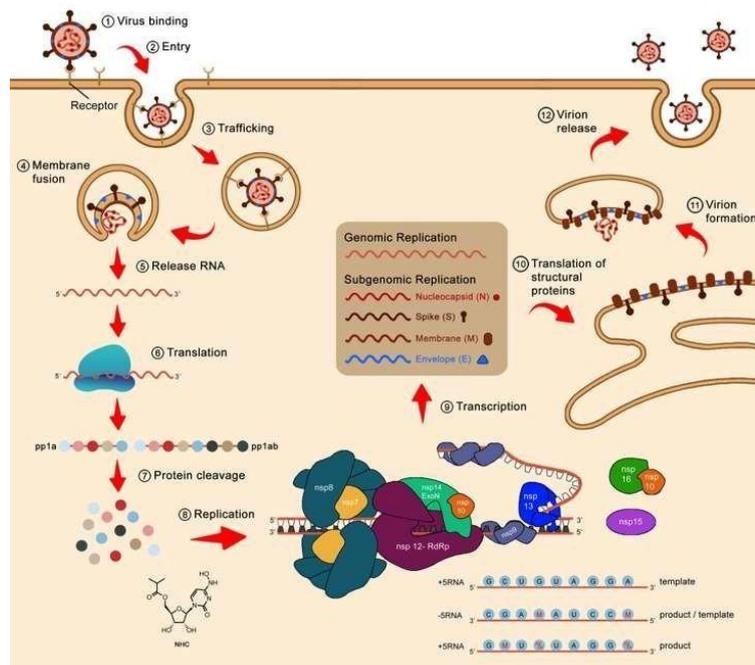


Figure 20 : mécanisme d'action du molnupiravir

II.1.6. PHARMACOCINÉTIQUE

Le molnupiravir est un promédicament 5'-isobutyrate du NHC qui est hydrolysé pendant ou après l'absorption. Le NHC, le principal analyte circulant, est absorbé par les cellules et anabolisé en NHC-TP (Figure 21). La pharmacocinétique de la NHC est similaire chez les sujets sains et chez les sujets atteints de la COVID-19.

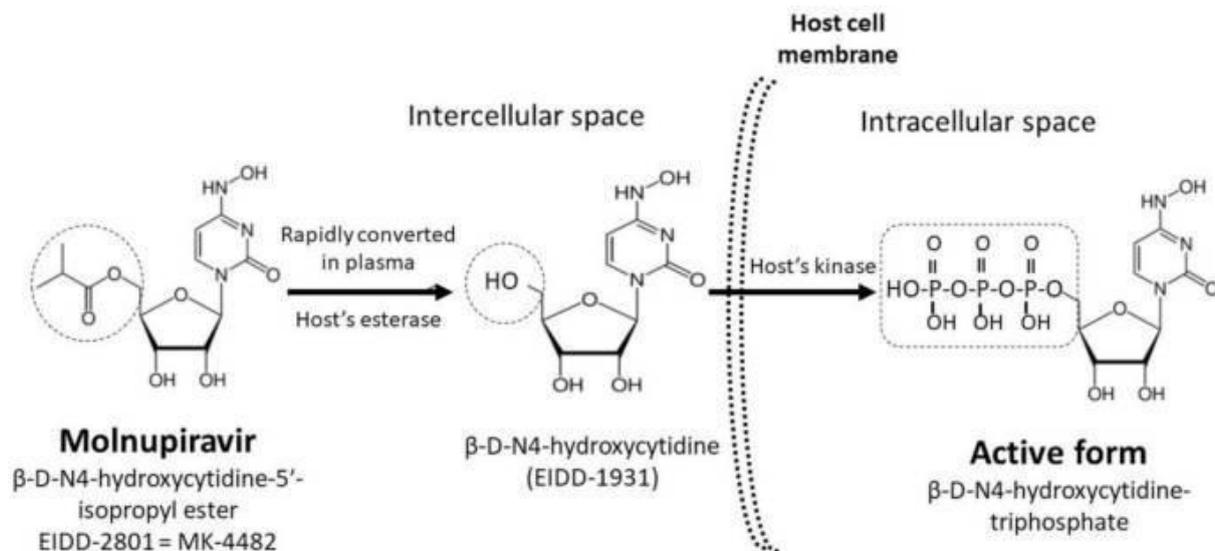


Figure 21 : Métabolisme du molnupiravir

➤ **Absorption**

Après administration orale de deux prises quotidiennes de 800 mg de molnupiravir, le délai médian pour atteindre le pic de concentration plasmatique de la NHC (Tmax) était de 1,5 heure. Après administration de 200 mg de molnupiravir avec un repas riche en graisses a conduit à une réduction de 35% de la concentration maximale (Cmax) de la NHC chez des sujets sains.

➤ **Distribution**

NHC ne se lie pas aux protéines plasmatiques

➤ **Élimination**

La demi-vie d'élimination de la NHC est d'environ 3.3 heures. La fraction de la dose excrétée de la NHC dans les urines était $\leq 3\%$ chez les sujets sains.[54, 81]

II.1.7. ACTIVITÉ ANTIVIRALE ET RÉSISTANCE

Le NHC, le métabolite du molnupiravir, était actif dans les tests de culture cellulaire contre le SRAS-CoV-2 avec des concentrations efficaces à 50 % (valeurs EC50) comprises entre 0,67 et 2,66 μM dans les cellules A-549 et 0,32 à 2,03 μM dans les cellules Vero E6.

Le NHC avait une activité similaire contre les variantes du SARS-CoV-2 Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) et Omicron (B.1.1.529/BA.1 et BA.1.1), avec des valeurs EC50 de 0,95-2,6 μM . Le NHC avait une activité antivirale non antagoniste avec le remdesivir contre le SRAS-CoV-2 en culture cellulaire.

L'activité antivirale du molnupiravir a été démontrée dans des modèles d'infection par le SRAS-CoV-2 chez la souris, le hamster et le furet lorsque le dosage a été administré avant ou dans les 1 à 2 jours suivant la provocation virale.

Aucune substitution d'acides aminés dans le SRAS-CoV-2 associée à une résistance au NHC n'a été identifiée dans les essais cliniques de phase 2 évaluant LAGEVRIO pour le traitement du COVID-19. [81]

II.1.8. ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

II.1.8.1. Essais de phase 1 :

Il y a eu des défis immédiats dans la conduite de l'étude de phase 1 pendant la pandémie. Au moment où l'étude a été lancée, il y avait plusieurs fermetures de sites cliniques aux États-Unis et au Royaume-Uni en raison de la propagation du COVID-19.

Des doses uniques et multiples de molnupiravir ont été évaluées dans une première étude humaine de phase 1, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo chez des volontaires sains, pour déterminer l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de doses orales croissantes uniques et multiples de molnupiravir qui comprenait une évaluation de l'effet de la nourriture sur la pharmacocinétique .

Les sujets éligibles ont été randomisés selon un rapport de 3: 1 pour recevoir soit le médicament à l'étude, soit le placebo dans les parties à dose unique et à doses croissantes multiples de l'étude. Chaque cohorte comprenait 8 sujets, dont 6 ont reçu du molnupiravir et 2 ont reçu un placebo. Des doses orales uniques de 50 à 1 600 mg de molnupiravir ou de placebo ont été administrées dans la partie à dose unique croissante, et des doses biquotidiennes (BID) de 50 à 800 mg de molnupiravir ou de placebo ont été administrées pendant 5,5 jours dans la partie à dose croissante multiple. Les sujets ont été suivis pendant 14 jours après la fin du dosage pour les évaluations de l'innocuité, de la tolérabilité et de la pharmacocinétique. Les sujets de l'évaluation de l'effet alimentaire ont été randomisés selon un rapport 1: 1 pour recevoir soit 200 mg de molnupiravir (prévu comme étant une dose thérapeutique basée sur des études précliniques) l'état nourri , suivi de 200 mg de molnupiravir à jeun, ou vice versa, avec une période de sevrage de 14 jours entre les doses.[77, 87, 88]

Cette étude a montré que le molnupiravir était bien toléré et qu'il existait une pharmacocinétique proportionnelle à la dose après administration. Par voie orale Le molnupiravir est rapidement clivé en sa forme active EIDD-1931 avec un T_{max}= 1 à 1,75 h. La demi-vie géométrique s'est avérée être de près de 1 h avec une phase d'élimination apparente plus lente après une dose unique élevée ou des doses multiples, mais aucune accumulation n'a été notée après plusieurs doses. L'absorption globale n'est pas affectée à l'état nourri, bien qu'il y ait eu une certaine diminution du taux d'absorption à cet état.

Une dose de 50 à 800 mg deux fois par jour pendant 5,5 jours et une dose unique jusqu'à 1600 mg se sont avérées sûres et bien tolérées.

Concernant les effets indésirables, les investigateurs ont constaté qu'il n'y avait aucune tendance apparente liée à la dose, avec une plus grande proportion de sujets ayant signalé des événements indésirables après l'administration du placebo qu'après l'administration du molnupiravir en doses croissantes uniques (43.8% vs. 35.4%, respectivement) et multiples (50.0% vs. 42.9%, respectivement). Alors que les maux de tête étaient l'événement indésirable le plus fréquemment signalé dans l'étude à doses uniques croissantes, la diarrhée était l'événement indésirable le plus fréquemment signalé dans l'étude à doses multiples croissantes, avec [18.8%(placebo) vs. 12.5%(molnupiravir)] et [7.1% chacun dans le placebo et le molnupiravir] respectivement. Aucune anomalie cliniquement significative et aucun événement indésirable grave noté [77, 87]

II.1.8.2. Essais de phase 2 :

Un essai multicentrique randomisé de phase IIa, en double aveugle, contrôlé par placebo, conçu pour comparer l'innocuité, la tolérabilité et l'activité antivirale du molnupiravir par rapport au placebo chez des patients atteints de covid19. L'efficacité antivirale a été déterminée en détectant la clairance virale par RT-PCR.

204 participants ont été randomisés et 202 ont reçu du molnupiravir ou un placebo par voie orale deux fois par jour (BID) pendant 5 jours. L'étude a recruté des participants en 5 parties, chaque partie évaluant des doses de molnupiravir de 200 mg BID, 400 mg BID ou 800 mg BID.

Comparativement aux participants traités par placebo, la proportion de SRAS-CoV-2 détectable dans les écouvillons nasopharyngés utilisant la RT-PCR était significativement plus faible pour les participants qui ont reçue 800mg de molnupiravir au 3ème jour, et au 5ème jour le SARS-CoV-2 n'a pas été génétiquement détecté chez aucun participant recevant 400 ou 800 mg de molnupiravir.[77, 89]

Un autre essai de phase II a documenté la capacité de l'administration orale de courte durée de molnupiravir à réduire l'infectiosité du SRAS-CoV-2. Quarante-huit participants atteints de COVID-19 diagnostiqués par RT-PCR ont reçu au hasard 200 mg de molnupiravir ou un placebo deux fois par jour pendant 5 jours ; 52 participants ont reçu du molnupiravir et les autres ont reçu le placebo. La croissance sur les cultures nasopharyngées au jour 3 était de 20,4 % et de 28 % dans les groupes molnupiravir et placebo, respectivement. Au jour 5 les

patients traiter par placebo avait un pourcentage significativement élevé de SARS-CoV-2 au niveau des cultures de prélèvements nasopharyngés. [90, 91]

II.1.8.3. Essais de phase 3 :

Un essai de phase 3 conçu pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du molnupiravir par rapport à un placebo a recruté 1 850 participants non hospitalisés, L'hypothèse principale est que le molnupiravir est supérieur au placebo, tel qu'évalué par le pourcentage de participants hospitalisés et/ou décédés jusqu'au jour 29.

Début octobre 2021, Ridgeback Biotherapeutics a annoncé pour la première fois le résultat préliminaire de l'essai ; 7,3 % des patients ayant reçu du molnupiravir ont été hospitalisés jusqu'au jour 29, contre 14,1 % des patients traités par placebo qui ont été hospitalisés ou sont décédés, De plus, jusqu'au jour 29, aucun décès n'a été observé chez les patients traités au molnupiravir, contre huit décès dans le groupe placebo[90]

✓ **Conclusion**

Le molnupiravir s'est avéré très efficace pour réduire la charge virale nasopharyngée et avait un profil d'innocuité et de tolérabilité favorable chez les patients COVID-19 recevant un traitement de courte durée de cinq jours. De plus, le molnupiravir a considérablement réduit le risque d'hospitalisation ou de décès chez les adultes atteints de COVID-19 léger ou modéré.

II.1.9. AUTORISATION DE MIESE SUR LE MARCHE (AMM)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié le 19 novembre 2021 un avis favorable à l'utilisation de la "pilule anti-Covid" du laboratoire Merck : Lagevrio®.[92]

Le 10 décembre 2021, la Haute Autorité de santé (HAS) en France a refusé d'accorder une autorisation d'accès précoce au molnupiravir en traitement curatif des formes légères et modérées de Covid-19. [93]

Le premier pays à autoriser le Molnupiravir est le Royaume-Uni le 4 novembre 2021, suivi le 16 novembre par le Danemark, et le 23 décembre par le (FDA) aux états unis pour la même raison. [94, 95]

II.1.10. SECURITE

II.1.10.1. Oncogenèse:

En théorie, les médicaments mutagènes peuvent provoquer des malformations congénitales ou des cancers. Une étude publiée dans le «Journal of Infectious Disease » [60] a démontré que le β -D-N4-hydroxycytidine (NHC= métabolite initiale du molnupiravir) affiche une activité mutationnelle de l'hôte dans un test de culture de cellules animales, contenant des précurseurs d'ADN et d'ARN qui partagent le même intermédiaire ribonucleoside diphosphate. Mais selon Merck le molnupiravir n'est pas mutagène ou génotoxique in vivo chez les mammifères et cela en se basant sur des données fournies par des recherches non cliniques approfondies pour caractériser le profil d'innocuité du molnupiravir. [59]

II.1.10.2. Cytotoxicité:

Dans une étude menée sur des cultures qui contiennent des lignées cellulaires épithéliales pulmonaires humaines infecter par le virus du SARS-Cov2, une mesure de la réplication virale a été effectuée après une exposition à des doses de NHC pendant 48 heures. La concentration moyenne inhibitrice médiane (IC50) de NHC est de 0,15 μ M, qui semble vraiment lointaine de la concentration cytotoxique à 50 % (CC50) qui est > 10 μ M. Sans cytotoxicité observée dans des cultures non infectées traitées de manière similaire dans la plage de doses.[48]

II.2. NIRMATRELVIR / RITONAVIR

II.2.1. INTRODUCTION

Plusieurs thérapeutiques ont été développées pour traiter le Covid-19, et se sont retrouvées nécessaires chez les patients immunodéprimés et susceptibles de ne pas répondre au vaccin. Parmi ces thérapeutiques on a le paxlovid qui est une combinaison entre le nirmatrelvir et le ritonavir développé par Pfizer pour le traitement et la prophylaxie post-exposition du COVID-19.

Le Ritonavir est un médicament approuvé en 1996 qui est largement utilisé, mais pas exclusivement, pour traiter le VIH/SIDA. Le ritonavir se lie sélectivement au cytochrome P450 3A4 et l'inhibe, prolongeant ainsi l'effet des inhibiteurs de la protéase. Ainsi, le Ritonavir seul n'a pas d'effet antiviral mais est utilisé pour prolonger l'impact des inhibiteurs de protéase.

Un autre composant de Paxlovid, le Nirmatrelvir (PF-07321332) est un nouveau médicament potentiel développé par Pfizer. Il inhibe la protéase du virus SARS-CoV-1 (Mpro), qui fragmente de longues chaînes de protéines en parties dont le virus a besoin pour se reproduire. Le nirmatrelvir agit comme un substrat pour la protéase virale dans la cellule, trompant ainsi le virus et bloquant sa réplication.

Le paxlovid a reçu sa première autorisation d'utilisation d'urgence le 22 décembre 2021 aux États-Unis, pour le traitement du COVID-19 léger à modéré chez les adultes et les patients pédiatriques (≥ 12 ans et pesant ≥ 40 kg) à risque accru de progression vers une forme grave de COVID-19, et en janvier 2022 il a reçu une autorisation conditionnelle d'utilisation dans l'UE pour la même indication. [96, 97]

II.2.2. PRÉSENTATION ET DOSAGE

Le PAXLOVID est constitué de deux molécules actives, **Nirmatrelvir** et **Ritonavir**. La posologie recommandée est ; nirmatrelvir 300 mg (administré sous forme de deux comprimés de 150 mg) avec du ritonavir 100 mg (un comprimé de 100 mg). Les trois comprimés doivent être pris ensemble par voie orale, deux fois par jour pendant 5 jours dès que possible après le diagnostic du COVID 19 .une réduction de la posologie ; (nirmatrelvir 150 mg avec ritonavir 100

mg) deux fois par jour pendant 5 jours est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. [98] [99]



Figure 22

II.2.3. STRUCTURE CHIMIQUE

➤ Nirmatrelvir

Le nom chimique de l'ingrédient actif du nirmatrelvir est (1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-cyano-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl]-3-[(2S)-3,3-dimethyl-2-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide.[100]

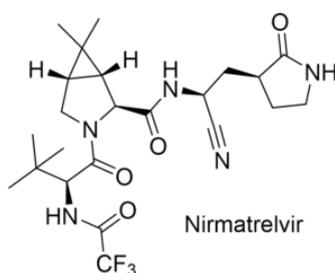


Figure 23

[97]

➤ Ritonavir

Son nom chimique est 1,3-thiazol-5-ylmethyl N-[(2S,3S,5S)-3-hydroxy-5-[[[(2S)-3-methyl-2-[[methyl-[(2-propan-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate.[101]

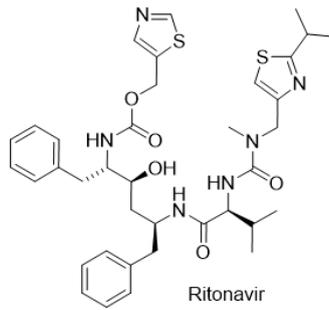
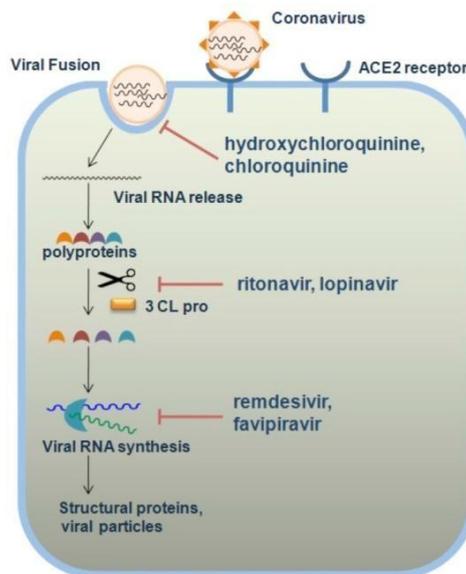


Figure 24

[97]

II.2.4. MÉCANISME D'ACTION

Le nirmatrelvir se lie directement au site actif de la protéase du SARS-CoV-2, également appelé SARS-CoV-2 Mpro ou protéase de type 3C ou aussi protéase nsp5, en inhibant de manière sélective et réversible son activité. En raison de cette inhibition la réplication virale est empêchée. Alors que le ritonavir est un inhibiteur de protéase du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), il n'a aucune activité contre le SARS-CoV-2 Mpro mais augmente les concentrations de nirmatrelvir dans le plasma en inhibant son métabolisme médié par le CYP3A. Le ritonavir aide à ralentir la dégradation du nirmatrelvir, lui permettant de rester actif plus longtemps dans l'organisme à des concentrations plus élevées pour aider à combattre le virus.[102]



Site of action in COVID-19 biology.

Figure 25 : sites d'action des médicaments anti covid-19 [103]

II.2.5. PHARMACOCINÉTIQUE

Le ritonavir, un inhibiteur du CYP3A, agit comme un potentialisateur pharmacocinétique, augmentant l'exposition systémique au nirmatrelvir et prolongeant sa demi-vie lorsqu'il est administré avec lui. [96] [98]

➤ *Absorption :*

Après une dose unique de nirmatrelvir 300 mg plus ritonavir 100 mg chez des sujets sains, les temps médians jusqu'aux concentrations maximales de nirmatrelvir et de ritonavir étaient de 3,00 h et 3,98 h, respectivement. L'administration de nirmatrelvir plus ritonavir avec un repas riche en graisses a légèrement augmenté l'exposition au nirmatrelvir par rapport aux conditions de jeûne ; le nirmatrelvir plus ritonavir peut être administré avec ou sans nourriture.[98]

➤ *Distribution :*

Dans le plasma humain, le nirmatrelvir a un taux de liaison aux protéines de $\approx 69\%$ et le ritonavir a un taux de $\approx 98-99\%$ [98]

➤ *Métabolisme :*

Le nirmatrelvir est métaboliser par le CYP3A4, son métabolisme sera minimiser par l'administration concomitante du ritonavir qui est métaboliser aussi par le CYP3A4, et minoritairement par le CYP2D6.[98]

➤ **Élimination :**

Le nirmatrelvir est principalement éliminé par excrétion rénale (avec $\approx 50\%$ et 35% d'une dose de 300 mg récupérés dans l'urine et les fèces), principalement sous forme inchangée. Le ritonavir est principalement éliminé par le système hépatobiliaire ($\approx 86\%$ d'une dose radiomarquée a été récupérés dans les selles, dont une partie devrait être du ritonavir non absorbé). La T1/2 du nirmatrelvir et du ritonavir est (6.05 et 6.15) respectivement. [98]

- ❖ **Population particulière :** Par rapport à ceux des témoins sains, les concentrations plasmatiques maximales de nirmatrelvir et l'aire sous les courbes de concentration plasmatique en fonction du temps étaient respectivement supérieures de 30% et 24% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 à < 90 ml/min), 38% et 87% plus élevé chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min), et 48% et 204% plus élevé chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal sévère (DFGe < 30 ml/min). La pharmacocinétique du nirmatrelvir n'a pas été significativement différente entre les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et les témoins sains. Le nirmatrelvir plus ritonavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Les effets de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique du nirmatrelvir plus ritonavir n'ont pas été étudiés. L'exposition systémique chez les sujets japonais était numériquement plus faible mais pas significativement différente de celle des sujets occidentaux.[98]
- ✓ **Interactions médicamenteuses :** Des interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes sont possibles lorsque le nirmatrelvir plus ritonavir est Co-administré avec divers autres agents (par exemple, substrats, inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A).[98]

II.2.6. ESSAIS CLINIQUES

II.2.6.1. Essai de phase II/III : EPIC-HR (NCT04960202)

➤ **Méthode :**

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle de phase 2–3[104] a été mené dans lequel des adultes symptomatiques, non vaccinés et non hospitalisés à haut risque de progression vers une maladie grave à coronavirus ont été assignés selon un rapport 1: 1 pour recevoir soit 300 mg de nirmatrelvir plus 100 mg de ritonavir ou de placebo toutes les 12 heures pendant 5 jours.

L'objectif principal de l'essai était de comparer le pourcentage de patients hospitalisés ou décédés du Covid-19 jusqu'au jour 28 dans le groupe nirmatrelvir + ritonavir et le groupe placebo, quelle qu'en soit la cause. Cette comparaison a été effectuée dans la population en intention de traiter modifiée(ITM), qui comprenait les patients dont le traitement a commencé dans les 3 jours suivant l'apparition des signes et symptômes de Covid-19 et excluait les patients qui, lors de la randomisation, avaient reçu ou devaient recevoir un traitement par anticorps monoclonaux(AcM).

Une analyse similaire a été réalisée chez les patients qui ont commencé le traitement dans les 5 jours suivant l'apparition des signes et symptômes de Covid-19, ainsi qu'une autre qui a été menée pour inclure les patients qui avaient reçu ou devaient recevoir un traitement par anticorps monoclonaux. [104]

➤ **Résultats :**

Au total, 2246 patients ont été randomisés ; 1120 patients ont reçu le nirmatrelvir plus ritonavir (groupe nirmatrelvir) et 1126 ont reçu le placebo (groupe placebo). Dans une analyse intermédiaire planifiée des données de 774 patients de la population(ITM) (analyse d'efficacité primaire), l'incidence était de 0,77% (3 patients sur 389) dans le groupe nirmatrelvir, avec 0 décès, contre 7,01% (27 patients sur 385) dans le groupe placebo, avec 7 décès, correspondant à une réduction du risque relatif de 89,1%. Chez les patients traités dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes qui, au départ, n'ont pas reçu ou ne devaient pas recevoir de traitement par(AcM), le nirmatrelvir plus ritonavir a réduit le risque d'hospitalisation ou de décès lié au COVID-19, quelle qu'en soit la cause, jusqu'au jour 28 de 87,8 % par rapport au placebo ; les taux d'événements estimés étaient de 0,78 % contre 6,40 %.

Les événements indésirables liés au traitement sont survenus à un taux similaire dans les deux groupes (tout événement indésirable, 22,6 % dans le groupe nirmatrelvir plus ritonavir et

23,9 % dans le groupe placebo ; événements indésirables graves, 1,6 % contre 6,6 % ; événements indésirables avec l'arrêt des médicaments ou du placebo, 2,1 % contre 4,2 %). La dysgueusie (5,6 % contre 0,3 %) et la diarrhée (3,1 % contre 1,6 %) sont survenues plus fréquemment dans le groupe nirmatrelvir plus ritonavir que dans le groupe placebo.

On peut conclure que Le traitement du Covid-19 symptomatique avec le nirmatrelvir plus ritonavir a entraîné une réduction de 89 % du risque de progression vers une forme sévère du Covid-19 par rapport au placebo, sans aucun problème de sécurité apparent. [104]

II.2.7. AUTORISATION DE MISSE SUR LE MARCHE (AMM)

En France, la Haute Autorité de santé (HAS) a autorisé le 21 janvier 2022 l'accès précoce au traitement Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) du laboratoire Pfizer pour les adultes atteints de Covid-19 ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie.[105]

II.2.8. EFFICACITÉ ANTIVIRALE ET RÉSISTANCE

Sur le plan microbiologique, Le nirmatrelvir a présenté une activité antivirale contre l'infection par le SRAS-CoV-2 de cellules épithéliales bronchiques humaines normales différenciées avec des valeurs EC50 et EC90 de 62 nM et 181 nm, respectivement, après 3 jours d'exposition au médicament. Le nirmatrelvir avait une activité antivirale similaire en culture cellulaire contre les isolats du SRAS-CoV-2 appartenant au variant : Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu, et Omicron.

Concernant l'activité antivirale chez les modèles animaux, L'administration orale de nirmatrelvir à raison de 300 mg/kg ou de 1 000 mg/kg deux fois par jour initiée 4 heures après l'inoculation ou de 1 000 mg/kg deux fois par jour initiée 12 heures après l'inoculation a entraîné une réduction des titres viraux pulmonaires et une amélioration des indicateurs de la maladie (perte de poids et pathologie pulmonaire) par rapport placebo.

Des évaluations phénotypiques ont été menées pour caractériser l'impact des polymorphismes Mpro du SRAS-CoV-2 d'origine naturelle sur l'activité du nirmatrelvir dans un test biochimique utilisant l'enzyme Mpro recombinante. Un nombre de substitutions d'acides aminés Mpro associé avec une diminution de l'activité du nirmatrelvir ont été

déTECTÉ dans les cultures cellulaires.

Parmi les sujets de l'essai clinique EPIC-HR, des modifications des acides aminés du site de clivage SARS-CoV-2 Mpro ont été détectées comme des substitutions liées au traitement qui étaient plus fréquentes chez les sujets traités par le nirmatrelvir/ritonavir par rapport aux sujets traités par placebo. [98]

II.2.9. SECURITE

II.2.9.1. Effets indésirables :

Selon l'étude EPIC-HR, Des événements indésirables sont survenus chez 7,8 % des receveurs de nirmatrelvir plus ritonavir contre 3,8 % des receveurs de placebo et, chez les receveurs de nirmatrelvir plus ritonavir, étaient le plus souvent une dysgueusie (4,5 % contre 0,2 %) ou une diarrhée (1,3 % contre 0,2 %), Les proportions de sujets ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable ont été de 2 % dans le groupe PAXLOVID et de 4 % dans le groupe placebo.[96]

Des réactions d'hypersensibilité ont été reportées y compris ; urticaire, angioedème, dyspnée, éruptions cutanées, prurits. Des cas d'anaphylaxie, et syndrome de Stevens-Johnson ont été reportées avec le ritonavir [98]

II.2.9.2. Populations spécifiques :

- *Grossesse* : Il n'y a pas de données humaines disponibles sur l'utilisation du nirmatrelvir pendant la grossesse pour évaluer un risque associé au médicament de malformations congénitales majeures, de fausse couche [98]
- *Allaitement* : Il n'y a pas de données disponibles sur la présence de nirmatrelvir dans le lait humain ou animal, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait. [98]
- *Insuffisance rénale* : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, une réduction de la dose de PAXLOVID à 150 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir deux fois par jour pendant 5 jours est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min), PAXLOVID n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min). [98]
- *Insuffisance hépatique* : Aucun ajustement posologique de PAXLOVID n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

PAXLOVID n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. [98]

II.2.9.3. Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité :

➤ *Nirmatrelvir* :

Le nirmatrelvir s'est révélé négatif pour l'activité mutagène, et aucune étude de carcinogénèse n'a été menée pour cette molécule.

Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité, les performances de reproduction ou le développement embryonnaire précoce à des doses de nirmatrelvir allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, qui représente une exposition systémique (ASC24) environ 4 fois supérieure à l'exposition à la dose autorisée de PAXLOVID.[98]

➤ *Ritonavir* :

Des études de carcinogénèse ont été effectuées sur des rats et des souris avec le ritonavir. Il y a eu une augmentation dose-dépendante de l'incidence des adénomes et carcinomes combinés dans le foie chez les souris mâles à des concentrations de 50, 100 ou 200 mg/kg/jour. Chez les rats ayant reçu des doses de 7, 15 ou 30 mg/kg/jour, aucun effet carcinogène n'a été observé.

Le ritonavir s'est révélé négatif pour l'activité mutagène dans une batterie de tests in vitro et in vivo. Le ritonavir n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat à des expositions au médicament environ 2 (mâle) et 4 (femelle) fois supérieures à l'exposition chez l'homme à la dose humaine autorisée de PAXLOVID.[98]

II.2.10. CONSEILS AUX PATIENTS

- Il faut arrêter le traitement et informer un professionnel de santé au premier signe d'une éruption cutanée, d'urticaire ou d'autres réactions cutanées, difficulté à avaler ou à respirer, tout gonflement suggérant un œdème de Quincke.
- Optimisation de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ; 150 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir au lieu de 300 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir.

- Les patients sous PAXLOVID doivent signaler à leur médecin ou leur pharmacien l'utilisation de tout médicament sur ordonnance, sans ordonnance ou de produits à base de plantes, à cause de risque d'interactions médicamenteuses.
- Les patients son informer de prendre le PAXLOVID avec ou sans nourriture, d'avaler les comprimés sans les casser ou les mâcher, et de compléter le traitement en entier jusqu'au 5ème jour. En cas d'oubli d'une dose, elle doit être rattrapé dans les 8 heures, si cette intervalle est dépasser le patient est obliger à attendre jusqu'à l'heure de la prochaine dose sans la doubler.

III. ANTIPARASITAIRES

III.1. IVERMECTINE

III.1.1. INTRODUCTION

L'ivermectine est le premier traitement systémique de la gale humaine. Issu initialement de l'arsenal thérapeutique vétérinaire, ce produit est utilisé depuis 1988, dans le traitement de l'onchocercose en Afrique [106]. Lors de campagnes de traitement de masse contre l'onchocercose il avait été noté fortuitement des guérisons de gales cliniques et une baisse de prévalence de cette parasitose lors de passages ultérieurs. Il semblait logique de faire des essais thérapeutiques dans cette indication chez l'homme. Ces essais ont montré que l'ivermectine per os a une action indéniable dans la scabiose mais que sa place exacte par rapport aux traitements classiques devrait être mieux précisée par des études s'intéressant plus spécifiquement au traitement de la gale. [107]

III.1.2. Structure chimique

L'IVM est un dérivé chimiquement modifié de l'ivermectine B_{1a} produite naturellement, composé d'environ 80 % de 22,23-dihydro-ivermectine B_{1a} et d'environ 20 % de 22,23-dihydro-ivermectine B_{1b}. [108, 109]

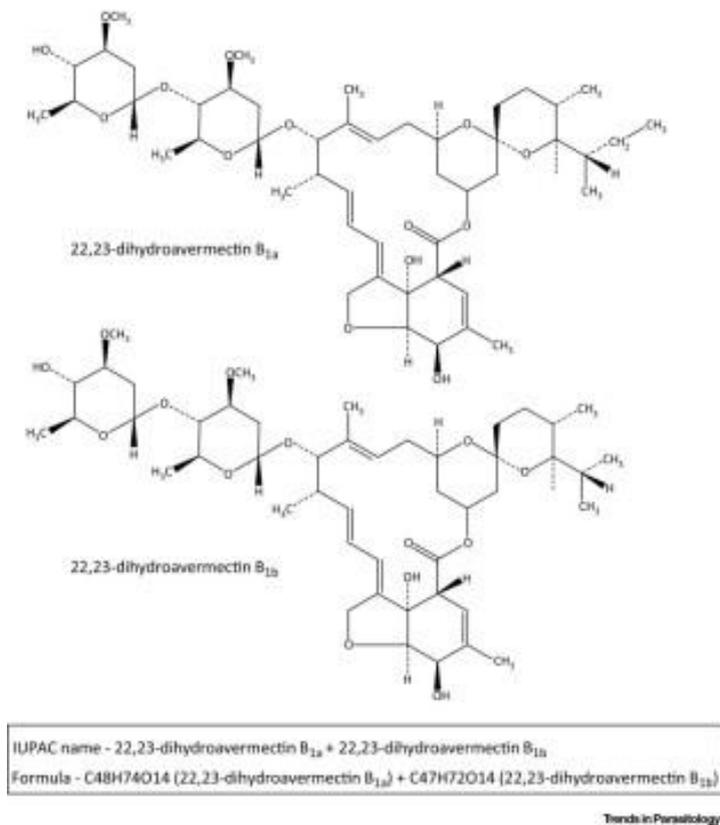


Figure 26 : Structure chimique de l'ivermectine

III.1.3. FORMES PHARMACEUTIQUES

La forme orale présentée sous forme de comprimés à 3 mg, commercialisée sous le nom de Stromectol®. Fait partie des médicaments inscrits sur la liste II. [110]

III.1.4. Mécanisme d'action

L'IVM affecte la motilité, l'alimentation et la reproduction des nématodes et agit via les canaux chlorure ligand-dépendants, en particulier ceux contrôlés par le glutamate [109, 110] Les canaux chlorure glutamate-dépendants (GluCl) ne sont pas présents chez les vertébrés et, en tant que tels, on pense qu'ils confèrent la large marge de sécurité de L'IVM. Cependant, à des concentrations micromolaires, l'IVM peut interagir avec une gamme plus large de canaux ligand-dépendants trouvés à la fois chez les invertébrés et les vertébrés, y compris les récepteurs GABA, glycine, histamine et nicotinique de l'acétylcholine [111]

Les GluCl sont exprimés dans les commissures des motoneurones des nématodes, les cordons nerveux latéraux et sublatéraux et les neurones pharyngés [112], et l'effet de l'IVM sur la motilité et l'alimentation des vers est vraisemblablement liée à la liaison aux GluCl à ces sites [111]

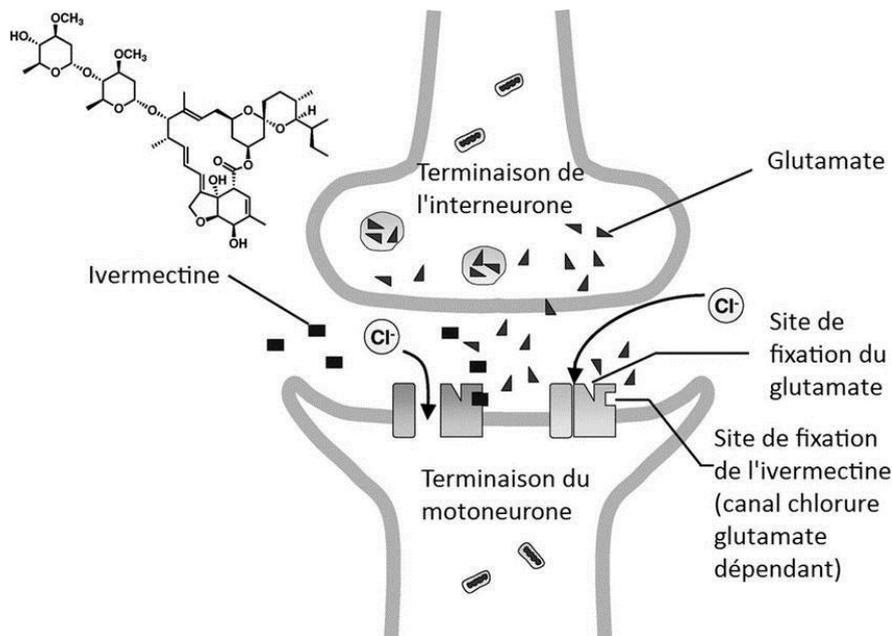


Figure 27 : mécanisme d'action d'ivermectine

III.1.5. HYPOTHÈSES MÉCANISTIQUES DE L'ACTION ANTIVIRALE DE L'IVERMECTINE CONTRE LE SARS-CoV-2

Il a récemment été démontré que l'IVM pourrait inhiber la réplication du SARS-CoV-2 dans les cultures de cellules Véro/hSLAM (IC50 2µM). Certaines études préalables sur les protéines du SARS-CoV-2 avaient en effet révélé le rôle potentiel des importines $\alpha/\beta 1$ pendant infection. Pour tester l'activité antivirale de l'IVM contre le SRAS-CoV-2, Caly et al. ont infecté des cellules Vero/hSLAM avec un isolat de SARS-CoV-2 pendant 2 heures, suivi de l'ajout de 5 µM d'IVM. Le surnageant et les culots cellulaires ont été récoltés entre J0 et J3 puis analysés par RT-PCR pour la réplication de l'ARN viral. À 24 heures, une réduction de 93 % et de 99,8 % de l'ARN viral dans le surnageant et de celui associé aux cellules des échantillons traités à l'IVM respectivement, a été observée. Après 48 heures, cet effet s'était multiplié par environ 5000 dans les échantillons traités à l'IVM par rapport aux échantillons

témoins, indiquant que le traitement avait entraîné la perte effective de pratiquement tout le matériel viral en 48 heures. [113]

III.1.6. PHARMACOCINÉTIQUE

La voie orale est la seule approuvée pour l'administration de l'ivermectine chez l'homme

➤ Absorption

Chez des sujets sains ayant reçu 12 mg d'ivermectine sous forme de solution buvable, de comprimés ou de gélules, il a été montré que la solution avait environ deux fois la disponibilité systémique de l'une ou l'autre des formes solides (les comprimés et les gélules ont montré une disponibilité systémique similaire). La solution buvable a été administrée sous forme de solution éthanolique. Cela peut affecter la biodisponibilité et pourrait expliquer pourquoi la solution a entraîné une disponibilité deux fois plus élevée que les comprimés et les gélules. Néanmoins, le taux d'absorption était similaire dans les trois cas. [114]

➤ Distribution

En raison de la solubilité élevée de l'ivermectine dans les lipides, ce composé est largement distribué dans l'organisme.

Chez les hommes en bonne santé, le volume de distribution dans le compartiment central, V_c , était de 3,1 et 3,5 l·kg⁻¹, après ingestion de 6 et 12 mg d'ivermectine, respectivement [115]

➤ Métabolisme

Les études concernant le *métabolisme* de l'ivermectine chez l'homme sont rares. Ce médicament est largement métabolisé par les microsomes hépatiques humains par le cytochrome P450. L'isoforme prédominante responsable de la biotransformation de ce composé dans le foie de l'homme est le cytochrome P-4503A4, convertissant le médicament en au moins 10 métabolites, dont la plupart sont des dérivés hydroxylés et diméthyles. [116]

➤ Élimination

En ce qui concerne les voies d'excrétion, l'ivermectine et ses métabolites sont principalement excrétés dans les fèces et seulement 1 % dans les urines. Une identification positive a été obtenue pour la présence de monosaccharide de 3'' -O -diméthyl-H₂ B_{1a} et de 22,23-dihydroaivermectine B_{1a} dans l'urine et les fèces, respectivement. [117]

III.1.7. ESSAIS CLINIQUES

III.1.7.1. Étude de Khan et al. Archivos de Bronconeumologia 56 : 828-30

Etude observationnelle rétrospective, conduite au Bangladesh, chez des patients hospitalisés pour une maladie à COVID-19 légère à modérée, ayant comparé l'IVM en dose unique 12mg dans les 24h après l'admission plus soins standards (N=115) vs soins standards seuls (SOC) (N=133). Patients sans critères de gravité à l'admission. Les deux groupes ont été comparés en termes de négativité du SRAS-CoV-2, de progression de la maladie (de la pneumonie à la détresse respiratoire sévère), de durée de séjour à l'hôpital et de taux de mortalité. Moins de patients dans le groupe IVM présentaient des signes de progression de la maladie que dans le groupe SOC ($P < 0,001$) : détresse respiratoire modérée (2,6% contre 15,8%), pneumonie (0% contre 9,8%), AVC ischémique (0% contre 1,5%). Moins de patients dans le groupe IVM ont nécessité une prise en charge en soins intensifs par rapport au groupe SOC (0,9 % vs. 8,8 % ; $P < 0,001$). Moins de patients dans le groupe IVM ont nécessité une antibiothérapie (15,7% contre 60,2% ; $P < 0,001$) ou un supplément d'oxygène (9,6% contre 45,9% ; $P < 0,001$) par rapport au groupe SOC. Durée médiane de clairance virale plus courte dans le groupe IVM (4 vs 15 jours ; $P < 0,001$). Durée médiane d'hospitalisation plus courte dans le groupe IVM (9 vs. 15 jours ; $P < 0,001$). Mortalité plus faible dans le groupe IVM (0,9 % contre 6,8 % ; $P < 0,05$). [118]

III.1.7.2. Étude de López-Medina E et al. JAMA 2021

Essai randomisé contrôlé contre placebo, en double aveugle, conduit dans un seul centre en Colombie. Les sujets de l'étude ont été identifiés par un simple échantillonnage aléatoire à partir de la base de données électronique du ministère de la santé chez les patients présentant des symptômes de COVID-19 confirmés en laboratoire au cours de la période d'étude (entre le 15 juillet et le 30 novembre 2020, et suivis jusqu'au 21 décembre 2020). Les sujets étaient éligibles si leurs symptômes avaient débuté dans les 7 jours précédents et étaient de sévérité légère (à domicile ou hospitalisés mais sans oxygénothérapie haut débit ou ventilation mécanique). Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'IVM 300µg/kg par jour pendant 5 jours (N=200) ou un placebo (N=200). L'endpoint primaire était le temps nécessaire à la résolution des symptômes (via échelle d'évaluation ordinale à 8 catégories recommandée par l'OMS) au cours de la période de suivi de 21 jours (suivi téléphonique). Parmi les 400 patients qui ont été randomisés dans la population d'analyse primaire (âge

médian, 37 ans [IQR 29-48] ; 231 femmes [58%]), 398 (99,5%) ont terminé l'essai. Le délai médian de résolution des symptômes n'était pas significativement différent entre les deux groupes, 10 jours (IQR 9-13) dans le groupe IVM vs 12 jours (IQR 9-13) dans le groupe placebo (log-rank : HR 1,07 [IC95%, 0,87-1,32], p=0,53). Au 21^e jour, 82 % dans le groupe IVM et 79 % dans le groupe placebo n'avaient plus de symptômes. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes sur aucun des endpoints secondaires, ni dans les analyses post hoc. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était les céphalées, chez 104 patients (52 %) ayant reçu l'IVM et 111 (56 %) ayant reçu le placebo. L'événement indésirable grave le plus fréquent était la défaillance multi-organes, survenant chez 4 patients (2 dans chaque groupe). [119]

III.1.7.3. Étude de Cepelowicz Rajter J et al.

Différence significative dans les taux d'extubations réussies ni sur la durée d'hospitalisation. Après ajustement par scores de propension, Analyse rétrospective américaine chez des patients avec une infection confirmée à SARS-CoV-2 (dont 27% avec une infection sévère), admis consécutivement dans quatre hôpitaux de Floride. L'étude a comparé les patients qui avaient reçu au moins une dose d'IVM (n = 173) à ceux ayant reçu des soins standards (n = 107). Les décisions relatives au traitement étaient laissées à la discrétion des médecins traitants. Le critère d'évaluation principal était la mortalité hospitalière toutes causes confondues ; les critères secondaires comprenaient la mortalité chez les patients avec une infection grave (définie comme un besoin de FiO₂ ≥50% ou d'une ventilation mécanique non invasive ou invasive) et le taux d'extubation chez les patients sous ventilation mécanique. L'IVM était administrée en dose unique de 200 µg/kg, avec répétition à J7 si le patient était encore hospitalisé (13 patients ont reçu une 2^e dose). 90 % des patients du groupe IVM et 97 % du groupe témoin ont par ailleurs reçu de l'hydroxychloroquine, la majorité en association avec de l'azithromycine. Avant ajustement secondaire par scores de propension, l'analyse univariée a montré une mortalité plus faible dans le groupe IVM (15,0 % contre 25,2 %, OR 0,52, IC95 % 0,29-0,96, P=0,03) et chez 75 patients atteints de maladie pulmonaire grave (38,8 % contre 80,7 %, OR 0,15, IC95% 0,05-0,47, P=0,001), mais pas de la différence de mortalité est restée significative (OR 0,27, IC 0,09-0,85, p=0,03) mais pas chez les patients non sévères. [120]

III.1.7.4. Conclusion des essais cliniques

Chez les adultes atteints de COVID-19 léger, une cure de 5 jours d'ivermectine, par rapport à un placebo, n'a pas amélioré de manière significative le délai de résolution des symptômes. Les résultats ne soutiennent pas l'utilisation de l'ivermectine pour le traitement du COVID-19 léger, bien que des essais plus importants puissent être nécessaires pour comprendre les effets de l'ivermectine sur d'autres résultats cliniquement pertinents. [121]

III.1.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés suite à l'administration de Stromectol® sont rares, minimes et transitoires. Il est toutefois important de préciser au patient qu'une exacerbation transitoire du prurit peut être observée en début de traitement [122]

Parmi les effets secondaires rapportés, on note des réactions cutanées, (prurit, urticaire et exanthème maculopapuleux), des manifestations digestives (diarrhée, nausée, vomissement, et épigastralgie), des troubles neurologiques (céphalées, sensations vertigineuses), des arthralgies, des myalgies, des réactions anaphylactiques (asthme, œdème). [122, 123]

Les effets secondaires pourraient résulter d'une toxicité directe par surdosage, d'une allergie ou de la libération d'allergène provenant du parasite détruit. [124]

III.1.9. Contre-indications

La seule contre-indication absolue est une hypersensibilité à l'un des composants. [125]

III.1.10. Précautions d'emploi

On ne dispose pas de données suffisantes pour utiliser l'ivermectine chez l'enfant pesant moins de 15 kg. Il y a un risque de toxicité dû à l'action sur les neurorécepteurs GABA du système nerveux central. Pour les mêmes raisons il est conseillé de ne pas utiliser ce traitement dans certaines pathologies où il y a altération de la barrière neuro-méningée : trypanosomiase africaine, méningites. [126]

De la même façon, l'ivermectine est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement. Dans la pratique, les données publiées chez la femme enceinte exposée à l'ivermectine sont

nombreuses et rassurantes. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) prévoit une utilisation possible de la molécule quel que soit le terme de la grossesse [127]

III.1.11. Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse connue avec l'ivermectine. [126]

IV. DISCUSSION

Après étude des différentes nouvelles molécules anti-COVID19 en termes de sécurité, d'efficacité ; de mortalité et de durée moyenne d'hospitalisation des patients atteints de COVID-19, on conclue que :

- D'un point de vue sécurité : Les effets indésirables les plus courants du molnupiravir étaient les nausées, les maux de tête, l'insomnie, la diarrhée, l'élévation de l'ALT, etc...chez les patients atteints du covid-19 léger a sévère, ce qui indique que le médicament est sur et bien toléré a une concentration thérapeutique souhaitée dans le plasma. Cependant sur la base de certaines preuves sur des cellules de mammifères, cette molécule est supposée être mutagène et génotoxique, la plupart des études sont en cours pour trouver des données sur son innocuité.

Le paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) quant à lui, est apparu plus efficace que le molnupiravir, et des effets indésirables légers associés au traitement ont été signalés entre les groupes paxlovid et placebo à 19 % et 21 %, respectivement. Toutefois ce médicament peut être sujet de plusieurs interactions médicamenteuses à cause du métabolisme hépatique du ritonavir. C'est pourquoi des précautions supplémentaires doivent être prises pour les patients atteints de Covid-19 qui présentent une comorbidité d'autres maladies ou une insuffisance hépatique, ou rénale. Jusqu'à présent aucune preuve concrète ne nous montre que ce médicament peut possiblement avoir des effets génotoxiques ou mutagènes sur des cellules animales, ainsi le profil d'innocuité de cette association devrait assurer une fiabilité à long terme.

Les anticorps monoclonaux comme le Ronapreve [casirivimab (DB15941) plus imdevimab (DB15940)], bamlanivimab (DB15718) plus etesevimab (DB15897), tixagevimab (DB16394) plus cilgavimab (DB16393) et le Sotrovimab (DB16355), ont été autorisées par la FDA pour une utilisation d'urgence pour traiter les patients atteints de Covid-19 présentant un risque élevé d'hospitalisation ou une progression de la gravité. Cependant, pendant la vague Omicron, la FDA a suspendu la recommandation du ronapreve et du bamlanivimab plus etesevimab en raison de la réduction significative de la sensibilité. Le sotrovimab quant a maintenu sa recommandation parmi les anticorps monoclonaux par la FDA et l'OMS, il possède la capacité d'agir plus longtemps mais il n'a exercé aucune amélioration potentielle chez les patients hospitalisés ou nécessitant de l'oxygène, de plus selon l'essai clinique NCT04545060 (parmi eux, groupe sotrovimab n= 430 et groupe placebo n= 438), 17 % des

participants du groupe sotrovimab ont signalé des événements indésirables, et le taux était de 19 % pour le groupe placebo. Par conséquent, les rapports de recherche ont soutenu le sotrovimab comme une option plus sûre pour traiter les patients atteints de Covid-19.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés après une administration du tocilizumab étaient ; la neutropénie, les surinfections, la réactivation d'infections latentes, l'hépatite, et les anomalies cardiaques. Plus de données sont nécessaires pour clarifier sa sécurité à long terme. Quant à l'ivermectine, ils sont rares, minimes et transitoires.

Au final, tous ces médicaments sont efficaces pour inhiber la réplication virale de la plupart des variantes du SRAS-CoV-2, malgré le manque de données de sécurité sur la grossesse et certaines complications chroniques ainsi que les risques à long terme, toutefois avec les vaccins, ces médicaments pourraient potentiellement aider à lutter contre la pandémie de Covid-19.

-Par contre pour l'Efficacité sur la mortalité et la durée moyenne d'hospitalisation des patients atteints de COVID-19, une étude comparative récente a démontré que la mortalité des patients atteints de covid-19 a été significativement réduite avec les médicaments anti-inflammatoires (parmi eux le tocilizumab) par rapport au placebo. En revanche, aucun effet bénéfique notable sur la mortalité n'a été observé dans d'autres interventions pharmacologiques citons les antiparasitaires (ivermectine.....), les antiviraux (paxlovid , molnupiravir....) et les anticorps monoclonaux (sotrovimab, ronapreve....)

De plus, les médicaments anti-inflammatoires à côté des antiparasitaires ont montré un bénéfice sur la durée d'hospitalisation des patients atteints de covid-19 alors que les médicaments antiviraux ainsi que les antibiotiques et les anticorps n'ont pas démontré une réduction de la durée du séjour à l'hôpital chez ces mêmes malades.

CONCLUSION GENERALE

La pandémie du coronavirus 2019 est la plus grande crise de santé publique à laquelle le monde ait été confronté depuis plus d'un siècle. Son impact a affecté non seulement la santé mais aussi l'environnement, l'économie, l'éducation et la psychologie humaine.

Les vaccins représentent la première ligne de défense contre la maladie du coronavirus, leur efficacité consiste à potentiellement réduire l'apparition des symptômes et le risque d'hospitalisation et de décès causés par le COVID-19.

Jusqu'à présent, plusieurs médicaments aux modes d'action différents ont été introduits ; Des études préliminaires ont montré que les médicaments antiviraux oraux réduisent considérablement les hospitalisations ou les décès chez les patients présentant des symptômes de COVID-19 légers à sévères. D'autres suggèrent que les anticorps monoclonaux réduiraient le risque d'hospitalisation ou la sévérité des symptômes. Alors que des preuves récentes disent que les deux derniers n'améliorent ni la mortalité ni la durée d'hospitalisation et que les anti-inflammatoires et les antiparasitaires sont les seuls à satisfaire.

Aussi, tous les médicaments autorisés inhibent efficacement la réplication virale de la plupart des variants du SARS-CoV-2. En effet ils font actuellement l'objet d'un accès précoce dans plusieurs pays pour la prise en charge des personnes à haut risque de forme grave de la maladie Covid-19. En attendant d'AMM, ces médicaments peuvent avec les vaccins aider à lutter contre la pandémie de Covid-19.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Placais L, R.Q. *COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. La revue de la médecine interne [En ligne] 17 avr 2020 ; 41(5): 308- 318.* Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164907/pdf/main.pdf>.
2. Pasteur, I. *Maladie covid -19 (nouveau coronavirus) [en ligne] 13 jan 2021.* Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid19-nouveau-coronavirus>
3. Viruses, C.S.G.o.t.l.C.o.T.o., *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.* Nat Microbiol. avr 2020 ;5(4) :536-44.
4. Bonny V, M.A., Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q, *COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.* Rev Médecine Interne Juin 2020 ;41(6) :375-89.
5. Hu B, G.H., Zhou P, Shi Z-L, *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.* Nat Rev Microbiol. mars 2021 ;19(3) :141-54.
6. Québec, I.n.d.s.p.d. *Les variants du SARS-CoV-2. 2021 [En ligne].* . Available from: <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/labo/variants>.
7. Québec, I.n.d.s.p.d. *Le variant Omicron du SRAS-CoV-2.* Available from: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3215-variant-omicron-du-sras-cov-2>.
8. Zhou P, Y.X., Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al, *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.* Nature. 2020 Mar ;579(7798) :270-273.
9. Lam TT, J.N., Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, et al, *Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins.* Nature. 2020 Jul ;583(7815) :282-285.
10. Andersen KG, R.A., Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF, *The proximal origin of SARS-CoV-2.* . Nat Med. 2020 Apr ;26(4) :450-452.
11. V.Bonny, A.M.C.M.U.n.l.o.m.n.i.o.h. *COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. [En ligne].* Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250743/#:~:text=L'infection%20par%20le%20SARS,d'un%20v%C3%A9ritable%20sepsis%20viral>
12. MORGAN Garnier, m.à.j.l.-D. *coronavirus : symptômes par ordre d'apparition, diagnostic, traitement... Tout ce qu'il faut savoir. *En ligne+.* Available from: <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-ce-qui-faut-savoir>.
13. santé, o.m.d.l. *Transmission of SARS-CoV-2 : implications for infection prevention precautions [Internet].* [cited 23 juin 2021; Available from: <https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/transmission-of-sarscov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
14. Imane Jamai Amir, Z.L., et al, *Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique.* Option/Bio, 31(619) :15, 2020.
15. *Rapport de situation sur l'épidémie du Covid-19 en Algérie. Date de rapport le 03-08-2020 [En ligne].* Available from: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-08/Sitrep%20134_02082020.pdf.
16. actualités, G. *Coronavirus (covid-19).* [En ligne] Available from:

- <https://news.google.com/covid19/map?hl=fr&gl=FR&ceid=FR%3Afr>.
17. Kaeuffer, C.H., Coralie & Fabacher, Thibaut & Mootien, Joy & Ruch, Yvon & Zhu, Y. & Lefebvre, N. & Hansmann, Y. & Hirschberger, Olivier & Danion, Francois. (2020), *Caracteristiques cliniques et facteurs de risque associes aux formes severes de COVID-19 analyse prospective multicentrique de 1045 cas*. researchgate.
 18. inserm. *Coronavirus et Covid-19 Du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère*. 2021-07-19; Available from: www.inserm.fr/information-en-sante/dossiersinformation/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov.
 19. Chris R Trigg, D.B., Hong Ding, Md Mazharul Islam, Elmoubashar Abu Baker Abd Farag, Hamad Abdel Hadi, and Ali A Sultan, *A comprehensive review of viral characteristics, transmission, pathophysiology, immune response, and management of sars-cov-2 and covid-19 as a basis for controlling the pandemic*. *Frontiers in immunology*, 12 :338, 2021.
 20. V Bonny, A.M., C Mousseaux, L Plaçais, and Q Richier, *Covid-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages*. *La Revue de médecine interne*, 41(6) :375–389, 2020.
 21. canada, g.d. *Signes, symptômes et gravité de la COVID-19 : Guide à l'intention des cliniciens*. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/signes-symptomes-gravite.html>.
 22. Elsevier, D.P. *Covid-19 diagnostic et prise en charge thérapeutique*. [cited 2020 9/04]; Available from: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/covid-19-diagnostic-therapeutique-urgences#:~:text=Examens%20biologiques,les%20cas%20les%20plus%20s%C3%A9v%C3%A8res>.
 23. JEAN-LUC Gala, O.N. *Revue de la faculté de médecine et médecine dentaire de l'université Catholique de Louvain. Méthodes diagnostiques du Covid-19*. [En ligne]. Available from: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/methodes-diagnostiques-du-covid-19>.
 24. ligne], C.S.-C.-C.-T.R.I.I.p.I.d.E.; Available from: <https://www.clinisciences.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264>.
 25. Santé, O.M.d.I. *Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : conseils au grand public*. [En ligne]. Available from: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.
 26. OMS. *Les différents types de vaccins contre la COVID-19*. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>.
 27. OMS. *Prise en charge clinique de la Covid-19/ Orientations provisoires*. [En ligne] Dernière mise à jour : 27 mai 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332437>.
 28. Dr. MAESELLE Ichou, I.-D. *Traitement du coronavirus : quelles sont les différentes pistes de recherche ?* [En ligne]. Available from: <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-chinois-covid2019-quels-traitements>
 29. T, B. *Médicaments utilisés durant la COVID19 : Révision clinique* [En ligne] Mars 2021 ;67(e70) : e69-e78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7963008/pdf/067e69.pdf>.
 30. bioclever. *Clinical Trials: Definition and Objectives*. 2019; Available from: www.bioclever.com/clinical-trials-definition-and-objectives-n-34-en.
 31. du, J.o.d.c.e.D.C. and p.E.e.d.c.d.a. 2001. Available from: <https://eur->

- lex.europa.eu/legal- content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32001L0020.
32. wikipedia, *Essai clinique*. 2022.
 33. Society, A.C. *Types and Phases of Clinical Trials*. 2020; Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/phases-of-clinical-trials.html#:~:text=Phase%20%20studies%20use%20only,body%20respond%20to%20the%20drug.>
 34. Bardie, Y.H., Claude. *Essais Cliniques Dupatient à l'objet descience*. (2013). [cited 2022; Available from: https://www.researchgate.net/publication/265215438_Essais_Cliniques_Du_patient_a_l'obj et_de_science.
 35. SEBBAR, M.H., *Les essais cliniques : cadre general, apport d'internet, aspects reglementaires et experience marocaine*, in *FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT2008*, UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI.
 36. sciences, n.m.l. *What is a Phase 3 Clinical Trial?* 2019; Available from: <https://www.news- medical.net/health/What-is-a-Phase-3-Clinical-Trial.aspx>.
 37. science, n.m.l. *What is a Phase 4 Clinical Trial?* 2019; Available from: <https://www.news- medical.net/health/What-is-a-Phase-4-Clinical-Trial.aspx>.
 38. Lancaster, G.A., *Pilot and feasibility studies come of age!*, 2015, BioMed Central. p. 1-4.
 39. Shorten, A. and B. Shorten, *What is meta-analysis?* Evidence Based Nursing, 2013. **16**(1): p. 3-4.
 40. Nord, U.P. *Les différents intervenants dans la recherche clinique et Relation entre ces différents acteurs*. 2017 [cited 2022; Available from: www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2017/11/Cours-Communs-Les- intervenants-de-la-RC_03-11-2017_SMF.pdf.
 41. (NTRAC), B.M.J.B.i.a.w.t.N.T.C.R.N. and a.E.f.t.E.C.R. Institute), *Clinical Trials Explained*. 2006, India: blackwell publishing. 101.
 42. afcros. *Coordinateur essai clinique*. [cited 2022; Available from: www.afcros.com/fiche- metier-coordonateur-essai-clinique.
 43. uzbrussel. *Participation aux études cliniques*. 2019; Available from: <https://www.uzbrussel.be/fr/web/onderzoek/participation-aux-etudes-cliniques>.
 44. Algérien, M.d.l.S. *Séminaire sur l'éthique et la recherche clinique*. 2022; Available from: <https://www.sante.gov.dz/seminaires.html>.
 45. lesoirdalgerie. *L'Algérie veut se placer dans la recherche mondiale*. 2021; Available from: <https://www.lesoirdalgerie.com/actualites/lalgerie-veut-se-placer-dans-la-recherche- mondiale-72485>.
 46. aps. *Pharmaceutique: développer les essais cliniques pour rationaliser la facture des médicaments*. 2022; Available from: <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/137417- pharmaceutique-developper-les-essais-cliniques-pour-rationaliser-la-facture-des- medicaments>.
 47. Lasch, F., et al., *The Impact of COVID-19 on the Initiation of Clinical Trials in Europe and the United States*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2022. **111**(5): p. 1093-1102.
 48. Sheahan, T.P., et al., *An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice*. *Science translational medicine*, 2020. **12**(541).
 49. Roche, H.-L. *casirivimab/ imdevimab product monographie*. 2021; Available from: https://www.rochecanada.com/content/dam/rochexx/roche-ca/products/fr/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/casirivimab-&- imdevimab/Casirivimab-Imdevimab_PM_F.pdf.
 50. Vidal. *Les anticorps monoclonaux*. 2020 Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps- monoclonaux.html>.
 51. Torrente-López, A., et al., *The Relevance of Monoclonal Antibodies in the Treatment*

- of COVID-19. *Vaccines*, 2021. **9**(6): p. 557.
52. Weinreich, D.M., S. Sivapalasingam, and T. Norton, *REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19*. *N Engl J Med*, 2021. **384**.
 53. Weinreich, D.M., et al., *REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19*. *New England Journal of Medicine*, 2021. **385**(23): p. e81.
 54. ANSM. *Avis de l'agence nationale de securite du medicament et des produits de sante sur la presumption d'efficacite et securite du medicament LAGEVRIO 200mg gellules* 2021, December; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/avis_anism_aap_molnupiravir.pdf.
 55. O'Brien, M.P., E. Forleo-Neto, and N. Sarkar, *Subcutaneous REGEN-COV antibody combination in early SARS-CoV-2 infection*. *MedRxiv.*, 2021.
 56. O'Brien, M.P., E. Forleo-Neto, and B.J. Musser, *Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19*. *N Engl J Med*, 2021.
 57. Deeks, E.D., *Casirivimab/Imdevimab: First Approval*. *Drugs*, 2021. **81**(17): p. 2047-2055.
 58. Deeks, E.D., *Casirivimab/Imdevimab: First Approval*. *Drugs*, 2021. **81**(17): p. 2047-2055.
 59. *drugdiscoverytrends*. *Early safety concerns accompanied Merck's molnupiravir, the first potential oral COVID-19 therapy* October 4, 2021; Available from: <https://www.drugdiscoverytrends.com/early-safety-concerns-accompanied-mercks-molnupiravir-the-first-potential-oral-covid-19-therapy/>.
 60. Zhou, S., et al., *B-d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells*. *The Journal of infectious diseases*, 2021. **224**(3): p. 415- 419.
 61. Ikemura, N., A. Hoshino, and Y. Higuchi, *SARS-CoV-2 Omicron variant escapes neutralization by vaccinated and convalescent sera and therapeutic monoclonal antibodies*. *medRxiv*, 2021.
 62. Aggarwal, A., A.O. Stella, and G. Walker, *SARS-CoV-2 Omicron: evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern*. *medRxiv*, 2021.
 63. VanBlargan, L.A., J.M. Errico, and P.J. Halfmann, *An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies*. *Nat Med*, 2022.
 64. Cameroni, E., J.E. Bowen, and L.E. Rosen, *Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift*. *Nature*, 2021.
 65. Gupta, A., Y. Gonzalez-Rojas, and E. Juarez, *Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab*. *N Engl J Med*, 2021. **385**.
 66. Gupta, A., Y. Gonzalez-Rojas, and E. Juarez, *Effect of the neutralizing SARS-CoV-2 antibody sotrovimab in preventing progression of COVID-19: a randomized clinical trial*. *medRxiv.*, 2021.
 67. Self, W.H., et al., *Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRIL-196 plus BRIL-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022. **22**(5): p. 622-635.
 68. Heo, Y.-A., *Sotrovimab: First Approval*. *Drugs*, 2022: p. 1-8.
 69. roche. *what is a clinical trial and how does a trial work*. 2022; Available from: <https://www.roche.com/innovation/process/clinical-trials/about#2a13f587-0452-4bf7-8da9-1c2d6bba4e6c>.
 70. Mahase, E., *Covid-19: UK approves monoclonal antibody sotrovimab for over 12s at high risk*. *BMJ*, 2021. **375**.
 71. Agency, E.M. *Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra*. [cited 02.2022; Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
 72. Assier DE., B.M.C., Dayer J.M. *Interleukine-6 : de la découverte de la cytokine au développement d'un traitement ciblé*, *Revue du rhumatisme*, 2010 ; **77** : 316-22.
 73. 2021., h.A.r.à.l.a.d.r.t.p.l.p.e.c.d.c.-a.d.r.i.e.i.j. [cited 19/01/2022; Available

- from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1048>.
74. Group, R.C., *Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY) : à randomised, controlled, open-label, platform trial*. *Lancet*. 2021 May 1 ;397(10285) :1637- 1645.
 75. Investigators, R.-C., *Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19*. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22 ;384(16) :1491-1502.
 76. Group, C.-C., *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 Jan 1 ;181(1) :32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820. Erratum in : *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1 ;181(1) :144. Erratum in : *JAMA Intern Med*. 2021 Jul 1 ;181(7) :1021.
 77. Singh, A.K., et al., *Molnupiravir in COVID-19: a systematic review of literature*. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2021. **15**(6): p. 102329.
 78. Syed, Y.Y., *Molnupiravir: First Approval*. *Drugs*, 2022. **82**(4): p. 455-460.
 79. Toots, M., et al., *Quantitative efficacy paradigms of the influenza clinical drug candidate EIDD-2801 in the ferret model*. *Translational Research*, 2020. **218**: p. 16-28.
 80. Crotty, S., C.E. Cameron, and R. Andino, *RNA virus error catastrophe: direct molecular test by using ribavirin*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001. **98**(12): p. 6895-6900.
 81. FDA. **FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR LAGEVRIO™ (molnupiravir) CAPSULES**. 2022, february; Available from: <https://www.fda.gov/media/155054/download>.
 82. Imran, M., et al., *Discovery, development, and patent trends on Molnupiravir: A prospective oral treatment for COVID-19*. *Molecules*, 2021. **26**(19): p. 5795.
 83. chemical, c. *Molnupiravir*. Available from: <https://www.caymanchem.com/product/29586/molnupiravir>.
 84. Dey, R., et al., *Short Synthesis of Molnupiravir (EIDD-2801) via a Thionated Uridine Intermediate*. *ACS Omega*, 2021. **6**(42): p. 28366-28372.
 85. Steiner, A., et al., *A High-Yielding Synthesis of EIDD-2801 from Uridine***. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020. **2020**(43): p. 6736-6739.
 86. Zarenezhad, E. and M. Marzi, *Review on molnupiravir as a promising oral drug for the treatment of COVID-19*. *Medicinal Chemistry Research*, 2022: p. 1-12.
 87. Painter, W.P., et al., *Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2021. **65**(5): p. e02428-20.
 88. *clinicaltrials.gov. COVID-19 First In Human Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of EIDD-2801 in Healthy Volunteers*. July 19, 2021; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392219>.
 89. *clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability and Efficacy of Molnupiravir (EIDD-2801) to Eliminate Infectious Virus Detection in Persons With COVID-19*. February 16, 2022; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405570>.
 90. Lee, C.-C., C.-C. Hsieh, and W.-C. Ko, *Molnupiravir—A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent*. *Antibiotics*, 2021. **10**(11): p. 1294.
 91. *clinicaltrials.gov. The Safety of Molnupiravir (EIDD-2801) and Its Effect on Viral Shedding of SARS-CoV-2 (END-COVID)*. March 21, 2022; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405739>.
 92. agency, E.m. *EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19* 2021; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>.
 93. santé, H.A.d. *LAGEVRIO (molnupiravir)- covid 19*. 2021; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304143/fr/lagevrio-molnupiravir.

94. santemagazine. *Traitements de la Covid-19*. 2022; Available from: <https://www.santemagazine.fr/traitement/medicaments/ou-en-est-la-recherche-de-traitements-contre-la-covid-19-879025>.
95. merck. *Merck and Ridgeback's Molnupiravir Receives U.S. FDA Emergency Use Authorization for the Treatment of High-Risk Adults With Mild to Moderate COVID-19*. 2021; Available from: www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-molnupiravir-receives-u-s-fda-emergency-use-authorization-for-the-treatment-of-high-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/.
96. Lamb, Y.N., *Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval*. Drugs, 2022.
97. lab, s. *Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir)*. 2022; Available from: [//www.santiago-lab.com/paxlovid/](http://www.santiago-lab.com/paxlovid/).
98. Inc, P. . *PAXLOVID nirmatrelvir and ritonavir: US fact sheet for healthcare providers*. 2021. [cited 01 mars 2022; Available from: [//labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16474](http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16474).
99. Agency, E.M. *Paxlovid 150 mg + 100 mg film-coated tablets: summary of product characteristics*. 2022. [cited 01 mars 2022; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf.
100. (2022), N.C.f.B.I. *PubChem Compound Summary for CID 155903259, Nirmatrelvir*. [cited March 29, 2022; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nirmatrelvir>.
101. (2022), N.C.f.B.I. *PubChem Compound Summary for CID 392622, Ritonavir*. [cited March 29, 2022; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ritonavir>.
102. clinicaltrialsarena. *Paxlovid (nirmatrelvir and ritonavir) for the Treatment of COVID-19*. 2022 29mars2022]; Available from: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/paxlovid-nirmatrelvir-ritonavir-covid-19/#:~:text=Paxlovid's%20mechanism%20of%20action&text=Nirmatrelvir%20binds%20directly%20to%20the,inhibiting%20its%20CYP3A%2Dmediated%20metabolism>.
103. Paul Sankar Subha and Biswas Goutam*, *Repurposed Antiviral Drugs for the Treatment of COVID-19: Syntheses, Mechanism of Infection and Clinical Trials*, . Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2021.
104. Hammond, J., et al., *Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19*. New England Journal of Medicine, 2022.
105. santé, H.A.D. *Covid-19 : accès précoce accordé au Paxlovid® en traitement curatif*. 2022; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311074/fr/covid-19-acces-precoce-accorde-au-paxlovid-en-traitement-curatif.
106. 2012., H.c.d.I.S.P.H.S.d.u.o.p.c.d.g.C.à.t. *Survenue d'un ou plusieurs cas de gale Conduite à tenir*. 2012.
107. M., D., *Ivermectin*. Ann Dermatol Vénérologie. juill 2004;131(6-7 Pt 1):561-70.
108. W.C., C., *An introduction to the avermectins*. . N. Z. Vet. J. 1981 ;29 :174–178. .
109. W.C., C., *Ivermectin: à potent new antiparasitic agent*. . Science. 1983 ;221 :823–828.
110. Vidal. *STROMEtol*. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/stromectol-9832.html>.
111. Wolstenholme AJ, Rogers AT *Canaux chlorure glutamate-dépendants et mode d'action des anthelminthiques ivermectine/milbémicine*. . Parasitologie. 2005 ; 131 (Supplément) : S85– S95.
112. V., P., *Répartition des sous-unités du canal chlorure glutamate-dépendant dans le nématode parasite Haemonchus contortus*. J. . Comparative Neurol. 2003 ; 462 :213N222.
113. Caly L, D.J., 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.
114. Edwards G., D.A., Helsby N., Orme ML, Breckenridge A. , *La disponibilité systémique relative de l'ivermectine après administration sous forme de capsule, de comprimé et de*

- solution buvable*. . EUR. J.Clin. Pharmacol. 1988 ; 35 : 681–684. doi : 10.1007/BF00637608. .
115. . Krishna DR, K.U., *Détermination de l'ivermectine dans le plasma humain par chromatographie liquide à haute performance*. . *Arzneimittelforschung*. 1993 ; 43 : 609–611.
116. eng Z., A.N., Arison BH, Luffer-Atlas D., Wang RW *Identification du cytochrome P4503A4 comme principale enzyme responsable du métabolisme de l'ivermectine par les microsomes hépatiques humains*. . *Xénobiotique*. 1998 ; 28 : 313–321. doi : 10.1080/004982598239597.
117. Fink DW, P.A., *Pharmacocinétique de l'ivermectine chez les animaux et les humains*. Dans : *Campbell WC, éditeur*. . Ivermectine et abamectine. New York : Springer ; 1989. pp. 113–130.
118. Md. Saiful Islam Khan, M.S.I.K., Chitto Ranjan Debnath, Progga Nanda Nath, Mamun Al Mahtab, Hiroaki Nabeka, Seiji Matsuda, Sheikh Mohammad Fazle Akbar,, *Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19*. *Archivos de Bronconeumología*, Volume 56, Issue 12, 2020, Pages 828-830, ISSN 0300- 2896, <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007>.
119. *López-Medina E et al. JAMA 2021 (EPIC trial, NTC04405843)*.
120. *Cepelowicz Rajter J et al. (ICON) Chest 2020 10.1016/j.chest.2020.10.009*.
121. López-Medina E, L.P., Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, Díazgranados JA, Oñate JM, Chavarriaga H, Herrera S, Parra B, Libreros G, Jaramillo R, Avendaño AC, Toro DF, Torres M, Lesmes MC, Rios CA, Caicedo I. , *Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. . *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1426-1435. doi: 10.1001/jama.2021.3071. PMID: 33662102; PMCID: PMC7934083.
122. *Sparsa A, Bonnetblanc J-M, Peyrot I, Loustaud-Ratti V, Vidal E, Bédane C. Effets secondaires de l'ivermectine utilisée dans le traitement de la gale. Ann Dermatol Vénéréologie. oct 2006;133(10):784-7.*
123. *B. Guinand, Université de Montpellier. Les arthropodes Chélicérates [Internet]. [Cité 10 déc 2013] 2012. Disponible sur : <http://mon.univ-montp2.fr/claroline>*
124. *Haut conseil de la Santé Publique (HCSP). Survenue d'un ou plusieurs cas de gale Conduite à tenir. 2012.*
125. *STROMECTOL 3MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [Cité 8 oct 2014]. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=12906>*
126. *Develoux M. Ivermectin. Ann Dermatol Vénéréologie. juill 2004;131(6-7 Pt 1):561-70.*
127. *Monsel G, Del Giudice P, Chosidow O. Gale, pédiculoses et ivermectine. J Antinfect. sept 2013;15(3):141-8.*

RESUME

Après que l'épidémie de COVID-19 a été officiellement déclarée « pandémie » par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Des mesures d'urgence ont été mises en place dans le monde entier pour la prévention de la transmission de cette maladie, et la protection contre les effets toxiques du SRAS-CoV-2.

La première ligne de défense contre le covid-19 était les vaccins, et de nombreux d'entre eux ont été approuvés et sont à différents stades des essais cliniques. Toutefois, les médicaments antiviraux fournissent un nouvel outil pour lutter contre cette maladie.

Dans ce travail on a effectué des recherches dans PubMed et Google Scholar en utilisant des mots clés et des termes tels que SARS-CoV-2, Coronavirus disease 2019, treatment management, hospitalized Covid-19 patients, Covid-19 treatment. et ce afin de regrouper six nouvelles molécules anti covid-19 (nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, tocilizumab, ivermectine) dans un seul écrit en donnant les différentes caractéristiques de chacune d'elles.

Ainsi, on a conclu que les médicaments autorisés sont efficaces pour inhiber la réplication virale de la plupart des variantes du SRAS-CoV-2. Et avec les vaccins, ces médicaments pourraient potentiellement aider à lutter contre la pandémie de Covid-19.

Mots clés : COVID-19, pandémie, médicaments, SRAS-CoV-2.

ABSTRACT

After the COVID-19 outbreak was officially declared a "pandemic" by the World Health Organization (WHO), emergency measures were put in place worldwide for the prevention of transmission of this disease, and protection against the toxic effects of SARS-CoV-2.

The first line of defense against covid-19 was vaccines, and many of them have been approved and are in various stages of clinical trials. However, antiviral drugs provide a new tool to combat this disease.

In this work we searched PubMed and Google Scholar using keywords and terms such as SARS-CoV-2, Coronavirus disease 2019, treatment management, hospitalized Covid-19 patients, Covid-19 treatment. in order to bring together six new anti-covid-19 molecules (nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, tocilizumab, ivermectin) in a single document by giving the different characteristics of each of them.

Thus, it was concluded that the licensed drugs are effective in inhibiting viral replication of most SARS-CoV-2 variants. And along with vaccines, these drugs could potentially help fight the Covid-19 pandemic

Keywords: COVID-19, pandemic, drugs, SARS-CoV

