



Dynamique de la prise en charge thérapeutique et préventive de la Covid-19 chez les patients adultes vulnérables.

Dynamics of therapeutic and preventive management of Covid-19 in vulnerable adult patients

Ba Fall K M¹, Barro I K S², Zyani M³, Gning S B⁴, Leye A⁵

- 1) Professeur agrégé du Val de Grâce, infectiologue et interniste médecin colonel (er), expert indépendant, ancien chef du service des maladies infectieuses à l'Hôpital Principal de Dakar, Sénégal
- 2) Infectiologue et interniste Médecin-chef Directeur CM2i Conakry, Guinée
- 3) Professeur Mohammad Zyani, Chef du service de Médecine interne Hôpital Militaire Avicenne Marrakech, Faculté de médecine et de Pharmacie de Marrakech FMPO Université Cadi Ayyad Marrakech. Maroc
- 4) Professeur agrégé du Val de Grâce, médecin colonel, interniste chef du service de médecine interne à l'Hôpital Principal de Dakar, Sénégal
- 5) Professeur des Universités. Interniste, Endocrino-Diabétologue. FMPO-UCAD-SENEGAL
Chef de Service de Médecine Interne/Endocrinologie Diabétologie Nutrition du CHN de Pikine, Dakar

Introduction

La pandémie à Covid-19 continue sa progression et interpelle aujourd'hui toute l'humanité particulièrement le corps médical. A la date du 30 Juin 2020, le monde entier compte 10185374 cas confirmés avec 563862 décès [1]. La recherche scientifique intense a pu rapidement séquencer ce virus à ARN, partager sur sa clinique et son évolution. Mais six mois après il persiste encore beaucoup d'inconnues concernant son pouvoir pathogène, sa physiopathologie mais surtout sa prise en charge thérapeutique particulièrement chez les sujets âgés ou ayant des facteurs de risque qui ont une mortalité significativement plus élevée [1, 2, 3]. La Covid-19 pose ainsi un problème de prise en charge thérapeutique chez les sujets vulnérables. Cette situation préoccupante pour tous, justifie la poursuite de la réflexion, de la recherche et surtout le partage d'expériences pour une meilleure prise en charge chez ces patients à risque.

Les faits réels cliniques

On distingue sept coronavirus décrits chez l'homme : quatre inoffensifs : HKUI, NL63, OC43, et 229E, qui sont saisonniers responsables

de syndromes grippaux légers passagers, ou de rhinite, et trois autres responsables de pathologies sévères qui sont des zoonoses qui sont passées chez l'être humain à travers un franchissement de la barrière génétique : le SRAS-Cov apparu en 2002-2003 en Chine, le MERS coronaro-virus à l'origine de l'épidémie en 2012 au Moyen Orient et le SARS-Cov-19 apparu en Novembre 2019 en Chine dans la ville de Wuhan [2, 3]. Il a un potentiel épidémique élevé, à transmission principalement par les muqueuses aériennes, buccales, oculaires [2, 3].

Il détermine des formes graves chez les sujets à risque : hommes, sujets âgés, obèses, diabétiques, hypertendus, insuffisants respiratoires, hépatiques, rénaux, asthmatiques, patients sous traitements immunosuppresseurs, les femmes enceintes au dernier tiers de la grossesse [2, 3, 4, 5, 6, 7].

Les formes graves de ces sujets à risque sont essentiellement liées à la pneumonie extensive hypoxémiant documentée par plusieurs équipes de cliniciens, et de radiologues [2, 3]. Elle conduit à la détresse respiratoire, au coma et à la défaillance multiviscérale, source de décès massifs en réanimation. [2, 3, 4, 5, 6, 7].

D'autres auteurs ont rapporté une méningo-encéphalite [3], et certains autres décrivent la présence d'anomalies thromboemboliques avec des embolies pulmonaires qu'ils pensent être responsables du nombre élevé de décès [8, 9]. Chez l'enfant et l'adolescent, deux nouvelles entités décrites : la Maladie de Kawasaki like chez les nouveau-nés et nourrissons jusqu'à trois ans, et le Multisystem inflammatory syndrome lié au SARS-Cov-2 [10] chez les enfants de trois à dix sept ans. Les enfants ne font pas partie de cette mise au point.

La physiopathologie

Plusieurs théories dans la physiopathologie des formes graves :

- Théorie des récepteurs ACE2 [3] : le récepteur ACE2 joue un rôle clé dans l'interaction entre le virus SARS-Cov-2 et les cellules de l'organisme humain. Il existe une mutation de la protéine spike impliquée dans l'entrée du virus dans la cellule-cible. Cette mutation permet la liaison avec forte affinité du récepteur ACE2 humain qui est la porte d'entrée du virus dans la cellule. Ce récepteur ACE2 est préférentiellement

présent au niveau des poumons, du cœur et des vaisseaux, du cerveau, du pancréas, du rein et des voies urinaires. Des chercheurs ont confirmé par RT-PCR, la présence du virus SARS-Cov-2 dans ces tissus responsables d'atteintes neurologiques centrales et d'une surmortalité [7].

Au sein du parenchyme pulmonaire, le SARS-Cov-2 pénètre dans la cellule grâce au récepteur ACE2. Une fois dans la cellule de la membrane de l'alvéole pulmonaire, le SARS-Cov-2 y entrainera plusieurs désordres :

- * altère la cellule dont la membrane devient perméable, il y a fuite plasmatique qui inonde l'alvéole pulmonaire
- * déclenche le processus inflammatoire avec les macrophages, les interleukines qui aboutit à l'orage cytokinique qui localement aggrave le tableau pulmonaire.
- * Le processus de coagulation est activé pour colmater les brèches de la membrane alvéolaire ce qui augmente les produits de dégradation de la fibrine entrainant ainsi une hypercoagulation source de maladie thrombo-embolique particulièrement les embolies pulmonaires.

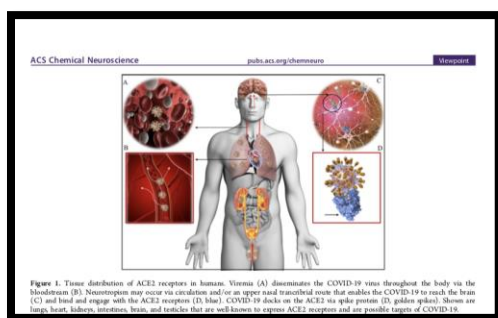


Figure : 1 récepteurs ACE2 au sein de l'organisme.

- Théorie des troubles du métabolisme du fer oxydatif pulmonaire qui aboutit à

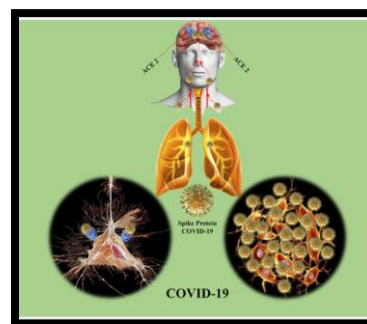


Figure : 2 récepteurs ACE2 au sein de l'organisme.

l'inflammation et provoque cette pneumonie bilatérale avec aspects en verre dépoli [3] entrainant une



dyspnée avec hypoxie majeure qui justifie une ventilation assistée en milieu de réanimation et aboutit à une mortalité élevée [3].

- Théorie d'une coagulopathie par endothélite responsable de microthrombus et de maladie thromboembolique entraînant embolie pulmonaire et défaillance cardiaque qui aggravent l'état respiratoire [9].

Dans les processus infectieux habituels, il existe une hyperviscosité sanguine multifactorielle liée à l'inflammation, à

l'augmentation des protéines de l'inflammation, l'augmentation des globules blancs. Cette hyperviscosité sanguine entraîne une hypercoagulabilité, un des constituants de la triade de Virchow qui concourt à la physiopathologie de la maladie thromboembolique. La maladie thromboembolique est décrite lors des infections en plus d'une vascularite possible comme lors de la fièvre typhoïde. Dans l'étude de Dawei Wang et collaborateurs au tout début de l'épidémie, le suivi des patients avait montré une augmentation significative des D-dimères chez les patients décédés [5].

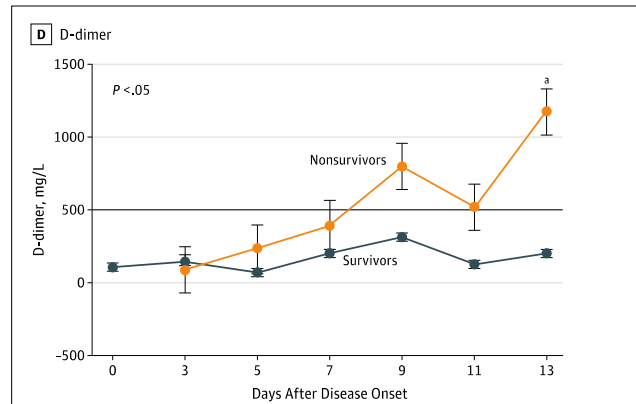


Figure 3 : Dynamic profile of laboratory parameters in patients with novel coronavirus-infected pneumonia (NCIP) [5].

- Théorie de la bactérie providencia digestive qui potentialise et amplifie la virémie du SARS-Cov-2.
- Théorie de la présence chronique de *Mycoplasma pneumoniae* chez les diabétiques et les obèses dont une de ces protéines membranaires potentialiserait l'action du virus du SARS-CoV-2 [3].

Toutes ces conséquences pulmonaires dues de la pénétration du virus expliquent les tableaux respiratoires graves et mortels.

A la date du 30 Juin avec un chiffre mis à jour de 10 185 374 cas confirmés avec 563 862 décès [1], pour une pandémie qui continue et qui risque de s'aggraver avec le déconfinement progressif des pays, et tenant compte de la réalité de ces constats cliniques, de cette physiopathologie et du nombre important de décès chez les sujets à risque, il demeure important de poursuivre la réflexion et les échanges. Au Sénégal, le suivi des



décès rapportés par le ministère de la santé et de l'action social, confirme à l'égard des chiffres mondiaux, que ce sont des patients de plus de soixante ans, et ceux ayant des comorbidités qui décèdent.

Ainsi, au vu de la dynamique de l'épidémie, de toutes ces complications évolutives rapportées par les partages d'expériences mondiaux, aujourd'hui, la prise en charge devrait être adaptée à une multidisciplinarité impliquant infectiologues, internistes, pneumologues, cardiologues, réanimateurs et/ou toute spécialité que justifierait l'évolution du tableau clinique

Cette dynamique implique une réadaptation des schémas thérapeutiques à l'origine de recommandations pour ces patients vulnérables notamment **ceux âgés de plus de 60 ans, les obèses, diabétiques, hypertendus, insuffisants respiratoires, insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux, asthmatiques, patients sous traitements immunosuppresseurs les drépanocytaires homozygotes, les femmes enceintes au dernier tiers), les formes graves d'emblée qui justifient une oxygénothérapie ou une hospitalisation en milieu de soins intensifs.**

Recommandations thérapeutiques des patients à risque

L'objectif de ce traitement sera de diminuer la mortalité de ces patients vulnérables en luttant contre le virus [11] et les surinfections, de prévenir les complications fréquemment rapportées, de prendre en charge la ou les comorbidités sous-jacentes.

Concernant le traitement antiviral, plus de 700 essais parmi lesquels Discovery et Solidarity de l'OMS sont entrain de tester plusieurs molécules

[11]. Ces molécules sont : l'hydroxychloroquine seule ou associée à l'azithromycine, le lopinavir-ritonavir seul ou combiné avec l'interféron bêta, le remdesivir. D'autres auteurs testent l'immunothérapie [12].

Concernant l'hydroxychloroquine, il est un médicament ancien utilisé depuis plus de 50 ans dans le traitement et la prévention du paludisme. Il existe beaucoup de controverses quant à son efficacité.

L'hydroxychloroquine qui est un de ses dérivés est indiqué pour le traitement de certaines maladies articulaires d'origine inflammatoire, telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus ou la prévention des lues. L'hydroxychloroquine présente malheureusement certains effets secondaires notamment cardiaques à type une irrégularité du rythme cardiaque.

L'activité de l'hydroxychloroquine vis-à-vis du SARS-CoV-2 à la fois in vitro et chez les macaques infectés par le SARS-CoV-2 a été évaluée. L'hydroxychloroquine a montré une activité antivirale dans les cellules de rein de singe vert africain, mais pas dans un modèle d'épithélium de voies respiratoires humaines reconstituées. Chez les macaques, différentes stratégies de traitement *versus* placebo ont été testées, avant et après le pic de charge virale, seule ou en association à l'azithromycine. Ni l'hydroxychloroquine ni l'association l'hydroxychloroquine + l'azithromycine n'ont montré d'effet significatif sur les niveaux de charge virale dans l'un des compartiments testés. Lorsque le médicament a été utilisé en prophylaxie préexposition, l'hydroxychloroquine n'a pas conféré de protection contre l'acquisition de l'infection. Ces résultats ne soutiennent pas l'utilisation de l'hydroxychloroquine, seule ou en combinaison avec l'azithromycine dans le traitement du Covid- 19 chez l'homme [13].



Les analyses intermédiaires de Discovery n'ont pas conclu à l'efficacité de l'hydroxychloroquine. Le Haut Conseil de la santé publique en France constate que, plus de quatre mois après le début de l'épidémie, il n'existe aucune donnée robuste provenant d'essais prospectifs randomisés et comparatifs versus le traitement de support standard dit « *standard of care* ». L'étude publiée dans le Lancet à propos de 96 028 patients [14] ne concluent pas à son efficacité [15] et a fait l'objet de réserves très sérieuses au plan méthodologique et a ainsi été battue en brèche.

D'autres équipes comme celle du professeur Raoult a montré une efficacité de l'hydroxychloroquine controversée cependant, liée à la méthodologie de son étude. Malgré tout, il a continué à traiter ses patients avec cette molécule qui semble cliniquement active. C'est aussi le cas au Sénégal, où au vue de l'évolution favorable de la majorité des patients suivis, cette molécule a été maintenue au niveau national.

Dans l'attente de molécules consensuelles, tenant compte de la réalité de ce fléau, des nouveautés dans la physiopathologie, des formes graves confirmées, des complications décrites dans l'évolution, de la létalité avérée, de la réalité de la vulnérabilité de ces sujets à risque, pour tous les patients âgés de plus de 60, ceux qui ont des terrains de débilité, ceux qui ont des formes graves d'emblée, le protocole suivant est recommandé :

Protocole thérapeutique :

1/Hydroxy-Chloroquine 200 mg

J1-J10 : 1 cp X 3/ jour *per os* pendant 10 jours (protocole national actuellement maintenu à visée antivirale dans l'attente d'autres recommandations et molécules issues de la recherche scientifique). Ce protocole pourrait être

réservé à l'hôpital avec un bilan pré-thérapeutique cardiologique chez les patients particulièrement ceux qui ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire.

2/ Azithromycine 500 mg *per os*

J1 : 500 mg/jour

J2 – J5 : 250 mg/jour

3/ Ceftriaxone par voie IV ou IM : 2gX2/ jour pendant 10 jours (75 mg à 100 mg/kg/jour)

4/ Héparine de bas poids moléculaire (ampoule injectable sous-cutané ou IV).

A la dose de 0,1 ml par 10 kg de poids X2/jour (8 Heure et 20 Heure) durant toute la durée de l'hospitalisation.

Les antivitamines K, de par leurs nombreux effets secondaires dans ce contexte à risque, chez des patients polypathologiques, devraient être évitées.

Ce protocole thérapeutique sera complété par des traitements spécifiques des terrains particuliers :

- **Chez les diabétiques** : Le traitement dépendra du niveau d'équilibre (ou de déséquilibre du patient hospitalisé).
 - Si l'équilibre est optimal, le patient devrait poursuivre son traitement habituel.
 - Si l'infection est sévère ou est source de déséquilibre hyperglycémique, il convient d'arrêter les ADO et d'instaurer une insulinothérapie bi-quotidienne voire tri-quotidienne à base de premix 30%. L'insulinothérapie sera adaptée à une surveillance par glycémie capillaire avant chaque injection d'insuline durant toute l'hospitalisation avec l'implication du



diabétologue dans la prise en charge et le suivi.

- En cas de décompensation aiguë, une insulinothérapie à la PSE serait l'idéale. A défaut de PSE, chez le sujet encore capable de s'alimenter une insulinothérapie intensifiée de type basal/bolus pourrait permettre de traverser la période critique.

- **Chez les hypertendus** : poursuite de leur traitement habituel avec comme objectif thérapeutique, une tension artérielle de 120/80 durant toute l'hospitalisation. Le traitement antihypertenseur sera adapté à une bithérapie, trithérapie, quadrithérapie pour atteindre cet objectif thérapeutique.
- **Chez les patients porteurs d'affections chroniques sous corticothérapie**

La corticothérapie est contre-indiquée en cas d'infection virale évolutive. Elle peut ainsi aggraver la Covid-19 dans les phases de virémie initiale. Ainsi, pour ces patients sous de fortes doses de corticoïdes supérieures à 40 mg de prédnisone /jour ou de traitement immunosuppresseur, les posologies seront réduites progressivement au minimum (10 mg) durant la phase d'hospitalisation. Une surveillance de la virémie à SARS-Cov2 chaque 48 heures par RT-PCR serait justifiée pour la surveillance de la virémie à SARS-Cov-2. Ce traitement au long cours pourrait être repris à des doses initiales lorsque le patient sera guéri.

- **Chez les patients porteurs d'hépatopathie chronique** :
 - 1/Paracétamol à proscrire, donner une antalgique centrale type tramadol en cas de besoin.
 - 2/ Poursuite traitement contre l'hépatite B : Ténofovir, emcitricabine arrêt

interféron. Surveillance du bilan hépatique complet (TP, albuminémie/ASAT/ALAT/GGT/Pal/Bil T/L/C) et de la créatinémie initialement puis chaque 24 ou 48 heures selon les taux.

3/ poursuite du traitement de l'hépatopathie chronique virale C.

- **Chez les drépanocytaires homozygotes**, corriger par transfusion sanguine isogroupe isorhésus une anémie de moins de 8g/dl d'hémoglobine et rajouter une oxygénothérapie aux lunettes à raison de trois litres par minutes adaptée à l'oxymètre de pouls et à la gazométrie artérielle.
- **Chez les asthmatiques**
Privilégier un traitement de fond par corticothérapie inhalée en plus et autres traitements de fond.
- **Chez les patients vivant avec le VIH/SIDA**, leur traitement antirétroviral sera poursuivi aux mêmes posologies et horaires.
- **Dans les formes de Covid-19 pulmonaires graves persistant en réanimation**

Cette pneumonie bilatérale hypoxémiante avec aspect en verre dépoli, ressemble à celle de la pneumocystose où la corticothérapie a montré son efficacité dans l'amélioration de son pronostic [16]. Elle présente une létalité élevée chez les sujets hospitalisés en réanimation. Dans l'attente des résultats des études scientifiques en cours, nous proposons dans la prise en charge de cette pneumonie grave, les recommandations suivantes :

- Faire des contrôles par RT-PCR du virus SARS-Cov-2, si 2 RT-PCR reviennent négatives en l'espace de 48 heures, (il y'a une suppression virale constante documentée), déparasiter par une dose unique d'ivermectine selon le



poids puis mettre une corticothérapie en bolus **en l'absence de contre-indication** avec le protocole suivant :

- **Méthylprednisolone injectable :**

J1-J3 : 240 mg en IVD à 8H pendant 3 jours puis,

J4-J6 : 120 mg en IVD à 8H pendant 3 jours, puis à compter de J7

J7-J15 ou plus : 1mg/kg/jours en IVD pendant 7 à 14 jours selon l'évolution clinique.

- La durée maximum de la corticothérapie sera de 15 à 21 jours.

Une étude britannique récente parue le 16 Juin 2020 rapporte le bénéfice de la dexaméthazone dans l'amélioration du pronostic de la Covid-19 [17].

Chez ces terrains immunodéprimés présentant cette pneumonie bilatérale en verre dépoli à SARS-Cov2, une recherche de *Pneumocystis jiroveci* (LDH, gazométrie artérielle, LBA) ne devrait pas être exclue qui pourrait aussi participer à l'aggravation du tableau clinique pulmonaire et justifier un traitement spécifique.

Surveillance des patients :

Elle sera clinique et paracliniques avec les éléments de surveillance suivants :

- Clinique :

***constantes :** T°/TA/pouls/fréquence respiratoire/diurèse
Saturation en O2 par oxymètre au doigt ou gazométrie artérielle.

***Examen physique : organes vitaux+++ :**

- état général
- Neurologie : conscience : échelle de Glasgow

- respiratoire : cyanose, battements ailes du nez, tirages, polypnée superficielle, détresse respiratoire

- cardio-vasculaire : dyspnée, précordialgies, pouls, tachycardie, hypotension artérielle, choc, collapsus

- rénale : diurèse des 24 Heures

Examen physique complet biquotidien

- Paraclinique :

- **Biologie :** RT-PCR Covid-19 / CRP/ glycémie à jeun/NFS/créatinémie/ ionogramme sanguin, ASAT, ALAT, GGT, Pal, Bilirubine totale, libre, conjuguée, TP, TCA, Gaz du sang artériel. Ce bilan pourra être complété si besoin.

- **Imagerie :** TDM thorax initial puis selon l'évolution du tableau clinique (selon le contexte : Angioscanner thoracique/TDM abdominale, IRM cérébrale), ECG.

Ces protocoles thérapeutiques une fois initiés seront évalués mensuellement.

Prévention

Depuis fin Décembre, les sujets âgés et les terrains de comorbidités payent un lourd tribut à cette pandémie à Covid-19 [2, 3, 4].

Ainsi, chez tous ces sujets vulnérables à la Covid-19, une prévention primaire est fortement recommandée avec les mesures suivantes.

- Maintien du confinement à domicile au moins jusqu'à ce que l'épidémie soit sous contrôle (certains travailleurs avec l'appui d'un certificat médical)
- Le respect des mesures de précaution barrière : port de masque type FFP2 et de visière même à domicile (permet de ne pas toucher les muqueuses buccales, nasales,



oculaires, portes d'entrée principales du virus), hygiène des mains (lavage au savon et/ou gel hydroalcoolique), distanciation physique.

- Le maintien et le suivi de leur traitement de fond habituel qui sera adapté ultérieurement en cas d'infection à SRAS-Cov-2.
- La conception d'un logiciel simple utilisable par la famille qui puisse permettre :
 - De les recenser,
 - De recueillir certains de leurs paramètres cliniques périodiquement (symptômes, température)
 - De les monitorer à distance avec l'implication de leur famille.

Conclusion

Aujourd'hui, il existe encore beaucoup d'inconnues dans cette nouvelle pandémie à Covid-19 qui pose surtout un problème de prise en charge thérapeutique chez les sujets vulnérables que sont les personnes âgées et ceux avec des terrains de comorbidités qui présentent une surmortalité. Le focus thérapeutique et préventif mériterait d'être concentré sur ces sujets vulnérables.

La dynamique de l'épidémie montre actuellement que la prise en charge thérapeutique de ces patients vulnérables, devrait être adaptée maintenant à une multidisciplinarité impliquant au moins des infectiologues, des internistes, des pneumologues, des cardiologues et réanimateurs. Le traitement devrait être plus complet luttant contre le virus, les surinfections et les complications thrombo-emboliques en plus des traitements spécifiques des – pathologies sous-jacentes et terrains de ces patients à risque.

La prévention de cette Covid-19 chez ces patients à risque élevé pourrait se faire par leur recensement, leur confinement, leur suivi et leur

monitoring simple à distance via les nouvelles technologies de l'information avec le respect des mesures barrières jusqu'au contrôle national de l'épidémie.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. <https://www.who.int>. **Coronavirus disease (COVID-19). Situation Reports-162 le 30 Juin 2020. Consulté le 1 Juillet 2020**
2. Nanshan C*, Min Z*, Xuan D*, Jieming Q*, Fengyun G, Yang H, Yang Q, Jingli W, Ying L, Yuan W, Jia'an X, Ting Y, Xinxin Z, Li Z. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study. *Lancet*. 2020 ; 395 (10223) :727-733
3. Covid-19 News 20 Mars 2020. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/print/5341>. Consulté le 6 Mai 2020
4. Chaolin H*, Yeming W*, Xingwang L*, Lili R*, Jianping Z*, Yi H*, Li Z, Guohui F, Jiuyang X, Xiaoying G, Zhenshun C, Ting Y, Jiaan X, Yuan W, Wenjuan W, Xuelei X, Wen Y, Hui L, Min L, Yan X, Hong G, Li G, Jungang X, Guangfa W, Rongmeng J, Zhancheng G, Qi J, Jianwei W†, Bin C†. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *www.thelancet.com* Vol 395 February 15, 2020.
5. Dawei Wang, Bo H, Chang H, Fangfang Z. and all. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients^[SEP] With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*



- March 17, 2020 Volume 323, Number 11, (1062-69).
6. Na Z, Dingyu Z, Wenling W, Xingwang L, Bo Y, Jingdong S, Xiang Z, Baoying H, Weifeng S, Roujian L, Peihua N, Faxian Z, Xuejun M, Dayan W, Wenbo X, Guizhen W, George F. Gao, Wenjie T, for the China Novel. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33
 7. Abdul M B and All. Evidence of the COVID-19 Virus targeting the CNS: Tissue Distribution, host-virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci*. 2020, 11, 995-998.
 8. Hoppenot I. Coagulopathie associée à la Covid-19 : les données et les hypothèses s'accumulent. 05 Mai 2020.
 9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronaravirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 1-4.
 10. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with Covid-19. Scientific brief. 15 Mai 2020.
 11. Inserm/reacting: point de situation de l'essai DisCoVeRy 14.05.2020. www.infectiologie.com consulté le 14 Mai 2020.
 12. Guangzhou. (2019-nCoV) Au moins sept médicaments anti-virus à petites molécules sont au stade d'études cliniques (expert). French.xinhuanet.com Publié le 2020-02-03. Consulté le 11 Mai 2020.
 13. Haut Conseil de la santé publique. AVIS relatif à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19. 24 mai 2020
 14. Mehra M R, Desai S S, Patel A N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis, , 2020DOI. TheLancet.com. Published Online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6) consulté le 31 Mai 2020.
 15. Drouet E. Chloroquine et infections virales : ce qu'il faut savoir. *The Conversation France*. 07/04/2020 à 19:37 | [Le Point.fr](http://LePoint.fr)
 16. Roux A, Lemiale V, Kouatchet A, Vincent F, Bollée G, Roux P, Azoulay E. Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. www.em-consulte.com. Réanimation (2010) 19, 327-338. Consulté le 14 et 19 Mai 2020.
 17. Kelland K. Steroid drug hailed as 'breakthrough' for seriously ill COVID-19 patients. <https://www.reuters.com/journalists/kate-kelland>. Consulté le 18 Juin 2020.