

COVID-19 : traitements actuels à l'ère de la vaccination

Current COVID-19 therapeutics in the era of vaccination

DAUBY N.

Service des Maladies infectieuses, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

RÉSUMÉ

D'une pneumonie virale d'origine inconnue à une maladie multi-systémique hyper-inflammatoire, l'évolution des connaissances sur l'infection à SARS-CoV-2 et la maladie à COVID-19 sévère ont évolué à un rythme pandémique depuis début 2020. Plusieurs options thérapeutiques antivirales, évaluées sur base de données préliminaires in vitro ou animales, ont démontré leur inefficacité dans des essais cliniques. C'est le cas de l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, le lopinavir/ritonavir ou encore l'ivermectine. Depuis 2021, différentes options thérapeutiques précoces ont démontré leur efficacité dans des essais cliniques contrôlés par placebo. Ces interventions permettent de diminuer le risque d'hospitalisation ou de décès en prévenant la progression vers l'insuffisance respiratoire liée au COVID-19 sévère. Ce bénéfice est principalement lié à une activité antivirale démontrée permettant de diminuer la charge virale précocement et éviter la cascade hyper-inflammatoire secondaire. Les anticorps monoclonaux à activité antivirale furent les premiers à apporter cette preuve de concept, liant diminution rapide de la charge virale et bénéfice clinique. Malheureusement, ces molécules ont perdu leur efficacité vis-à-vis du variant Omicron et ses variants proches. En mai 2022, trois antiviraux (Paxlovid®, Lagevrio® et Veklury®) sont disponibles en Belgique pour une utilisation précoce destinée à diminuer le risque de complications. Cet article revoit leurs mécanismes d'action, bénéfiques et indications actuelles à l'ère de la vaccination.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 370-375

ABSTRACT

Knowledge about the mechanisms of SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 have evolved at a pandemic speed since early 2020. Severe COVID-19 is now recognized as multi-systemic hyper-inflammatory disease, consequence of overwhelmed first-line antiviral innate immune responses and subsequent hyper inflammatory immune response. Early in the pandemic, different repurposed drugs were evaluated based on limited in vitro or animal data suggesting anti-viral activity. Following randomized controlled trials showing no benefits, many repurposed drugs were abandoned. It is the case of hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir or ivermectine. Since 2021, different early therapeutic interventions demonstrated a clinical benefit in randomised controlled trials. These early therapeutic interventions decrease the risk of hospitalization or death related to COVID-19 by preventing the progression to severe disease-associated respiratory insufficiency. This benefit is mainly related to an antiviral activity leading to faster viral load decline, preventing secondary hyper-inflammatory responses. SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies were the first to provide a proof-of-concept of a clinical benefit secondary to rapid decline of the viral load. Unfortunately, different in vitro studies indicate a loss of neutralizing activity of available monoclonal antibodies against Omicron and related variants. In May 2022, three anti-viral drugs are available in Belgium (Paxlovid®, Lagevrio® et Veklury®) for early use aiming at decreasing the risk of COVID-19 complications. In this article, we review their respective mechanisms of actions, demonstrated benefits and current indications in the era of mass vaccination.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 370-375

Key words : COVID-19, anti-viral, molnupiravir, remdesivir, budesonide, Nirmatrelvir, ritonavir

INTRODUCTION

Les rapports relatifs aux premiers cas de COVID-19 à Wuhan en décembre 2019 faisaient référence à des « pneumonies virales d'origine indéterminée ». Il est clairement établi qu'actuellement le COVID-19 sévère n'est pas uniquement une « pneumonie virale » mais une maladie multi-systémique hyper-inflammatoire, conséquence du débordement des réponses antivirales de première ligne (interféron). La maladie COVID-19 se caractérise par des manifestations thrombotiques, affectant petits et grands vaisseaux, des anomalies auto-immunes et une atteinte de multiples organes¹.

La recherche d'intervention thérapeutique a évolué au cours du temps reflétant ce changement de paradigme. Ainsi, les premières molécules évaluées dans l'essai clinique SOLIDARITY (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, interféron et remdesivir) de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) avaient toutes été sélectionnées sur base d'un possible effet antiviral, observé *in vitro* ou dans des modèles animaux (souris ou primates non humains)². Au fil du temps, des molécules spécifiquement développées dans le contexte du COVID-19 ont été évaluées dans des essais cliniques et font désormais partie des recommandations actuelles de prise en charge.

L'objectif de cet article est de revoir les traitements spécifiques du COVID-19 à l'inefficacité et à l'efficacité démontrées dans des essais cliniques randomisés contrôlés par placebo. Un accent particulier sera mis sur les traitements précoces, destinés à éviter une hospitalisation et les complications après une infection à SARS-CoV-2. Le traitement symptomatique ainsi que la thrombo-prophylaxie ne seront pas couverts ici. Le lecteur peut se référer aux recommandations nationales disponibles sur le site du KCE.

Traitements à l'inefficacité prouvée

De nombreuses molécules redirigées ont clairement démontré leur inefficacité dans un ou plusieurs essais cliniques et leur utilisation n'est pas recommandée (tableau 1). Il est important de noter que certaines molécules redirigées avaient montré un effet *in vitro* sur la réplication virale comme l'hydroxychloroquine ou l'association lopinavir/ritonavir. Ceci a mené, lors de la première vague en 2020 à une utilisation « *off-label* » importante dans le monde. Cependant, aucune activité antivirale n'a été reproduite dans des modèles animaux³ ou dans des études cliniques¹. Ceci explique l'absence de bénéfice clinique de ces molécules maintenant déconseillées.

Tableau 1

Molécules évaluées dans des essais cliniques chez l'humain et ayant démontré leur inefficacité. Ces traitements sont déconseillés.

| Traitement précoce ambulatoire | Traitement intra-hospitalier (patient sévère, nécessitant de l'oxygène) |
|--------------------------------|---|
| Hydroxychloroquine | (Hydroxy)chloroquine |
| Azithromycine | Lopinavir/ritonavir |
| Ivermectine | Interféron inhalé |
| Doxycycline | Plasma convalescent |
| Metformine | Colchicine |
| Aspirine | Aspirine |
| Favipiravir | Famotidine/Celecoxib |
| Colchicine | Azithromycine |

Les traitements précoces ambulatoires ont pour but de diminuer le risque d'hospitalisation et/ou complications. Les traitements intra-hospitaliers ont pour but de diminuer la mortalité ou progression de la maladie (par exemple : transfert aux soins intensifs).

L'ivermectine, une molécule à l'activité antiparasitaire et traitement de référence pour des maladies tropicales négligées telles que l'onchocercose ou la strongyloïdose, a également été massivement utilisée dans le COVID-19 sur base de preuves très limitées. En effet, nombre d'études suggérant un bénéfice de l'ivermectine étaient de petite taille, de mauvaise qualité méthodologique voire même frauduleuse (données fabriquées)⁴. Des essais cliniques contrôlés par placebo ont conclu à l'absence de bénéfice clinique de l'ivermectine comme traitement précoce^{5,6}.

Traitements ambulatoires précoces associés à un bénéfice clinique

L'évolution des connaissances étant rapide dans ce champ, il est recommandé au lecteur de consulter les recommandations à jour publiées sur le site du KCE.

Nirmatrelvir et ritonavir (Paxlovid®)

Il s'agit d'un inhibiteur de la protéase virale spécifiquement développé dans le contexte du SARS-CoV-2, administré par voie orale. L'association avec le ritonavir, un inhibiteur du CYP3A4, est

nécessaire afin d'atteindre des concentrations plasmatiques suffisantes. Le ritonavir est responsable d'interactions médicamenteuses significatives⁷. Par exemple, l'association avec la simvastatine peut être responsable de rhabdomyolyse fatale. Il est conseillé de consulter systématiquement les interactions avant prescription. Le nombre de pilules est de 2 nirmatrelvir (150 mg chacune) associées à 100 mg de ritonavir à prendre deux fois par jour pendant 5 jours.

L'étude EPIC-HR est un essai de phase 2/3 en double aveugle, contrôlé par placebo chez des patients de plus de 60 ans avec au moins une comorbidité associée à un risque de COVID-19 sévère (diabète, obésité, maladie pulmonaire chronique, maladie rénale chronique, tabagisme, maladie ou traitement immunosuppresseur, hypertension, drépanocytose, maladies neurologiques et cardiovasculaires)⁸. Le traitement était administré dans les 5 jours de survenue des symptômes, les patients avec un antécédent de COVID-19 ou de vaccination étaient exclus. La réduction des taux d'hospitalisation ou de décès était de 88 % (IC [intervalle de confiance] 95 % 74,7-94,1 %). Le nombre de patients à traiter était de 18 pour éviter une hospitalisation ou un décès. Le paxlovid est bien toléré et son activité antivirale semble préservée sur le variant Omicron. Ces résultats ont conduit l'agence européenne des médicaments à recommander une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en janvier 2022 chez des patients adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et à risque accru d'évolution vers une forme grave de la COVID-19.

Il est important de noter que vu l'absence de données chez les patients vaccinés, les recommandations belges actuelles (mai 2022) priorisent l'administration chez des patients à haut risque de complications ne répondant pas à la vaccination (patients immunodéprimés sévères). Dans l'essai clinique EPIC-HR, le bénéfice était plus important chez les patients séronégatifs, c'est-à-dire sans immunité anti-SARS-CoV-2 préalable⁷. Une étude observationnelle israélienne suggère également un bénéfice, même si l'amplitude semble moindre, possiblement dû au grand nombre de patients vaccinés inclus⁹. Un essai clinique de grande ampleur est en cours en Grande-Bretagne et devrait conclure sur le bénéfice du Paxlovid dans une population majoritairement vaccinée (essai PANORAMIC).

Molnupiravir (Lagevrio®)

Il s'agit d'un analogue nucléosidique administré par voie orale. C'est un inhibiteur de la réplication virale qui s'incorpore au sein de la polymérase virale et provoque une accumulation de mutations létales rendant le virus non infectieux et non répliquatif. Le molnupiravir a une activité antivirale contre différents virus à ARN (influenza, Ebola) mais n'avait jamais été approuvé chez l'humain avant la pandémie. Des modèles animaux et des études de phase 2 chez l'homme ont démontré l'activité antivirale du molnupiravir à différents dosages^{1,10}. L'efficacité clinique a été évaluée dans l'essai MOVE-OUT¹¹. Les critères d'inclusions étaient un âge >60 ans ou un autre

facteur de risque de maladie sévère. Les sujets inclus étaient relativement jeunes (40 ans) et l'obésité était le principal facteur de risque. Environ un sujet sur 5 avait une sérologie compatible avec une infection préalable (présence d'anticorps anti-nucléocapside). L'efficacité était significative mais faible en termes de réduction d'hospitalisations ou de décès (6,8 % versus 9,7 %; différence -3,0 %; IC 95 % -5,9 -0,1). Il y a eu un décès dans le groupe molnupiravir et 9 dans le groupe placebo. Un effet tératogène n'est pas exclu et le molnupiravir est contre-indiqué en cas de grossesse. Une étude observationnelle de grande taille réalisée pendant la vague Omicron à Hong-Kong a confirmé l'effet antiviral et le bénéfice clinique du molnupiravir. Cet effet est néanmoins moindre que le paxlovid¹². La posologie est de 4 comprimés de 200 mg 2x/j pendant 5 jours. En Belgique, en mai 2022, l'utilisation est restreinte aux épidémies dans les maisons de repos ou dans le cadre d'un essai clinique (DAWN-Antivirals). L'essai clinique britannique PANORAMIC devrait également apporter la réponse sur le bénéfice du molnupiravir dans une population majoritairement vaccinée.

Anticorps monoclonaux avec activité antivirale

Depuis le début de la pandémie, différents anticorps monoclonaux ou combinaisons d'anticorps ont été développés. Ils ciblent différents épitopes de la protéine spike du SARS-CoV-2 empêchant la liaison aux cellules-cibles, réduisant la charge virale. Différentes études ont montré que l'administration précoce d'anticorps monoclonaux permet une diminution plus rapide de la charge virale au niveau des voies respiratoires supérieures. Des essais cliniques de phase 2/3 ont montré un bénéfice clinique chez des patients à haut risque de complications. Ces anticorps monoclonaux doivent être administrés par voie intraveineuse, à l'hôpital. Des formes sous-cutanées et intra-musculaires sont néanmoins en développement¹³.

Malheureusement, l'émergence du variant Omicron et des variants proches a rendu l'utilisation de ces anticorps monoclonaux caduques. En effet, des travaux indépendants par différents laboratoires ont montré une diminution voire une perte de l'effet neutralisant des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants actuellement prédominants (Omicron BA.2, BA.4 et BA.5)¹⁴. Il se peut que ces anticorps monoclonaux soient de nouveau utiles dans le futur contre d'éventuels nouveaux variants.

Corticostéroïdes inhalés

Le principe des corticostéroïdes inhalés en traitement précoce est basé sur leur possible capacité à moduler précocement la réponse inflammatoire locale et d'éviter ainsi la cascade hyper-inflammatoire associée à la maladie sévère¹⁵. Il ne s'agit pas d'une activité antivirale. Deux études « *open-label* » basées sur l'utilisation du budésonide ont montré des résultats contrastés en termes de bénéfice clinique. Une récupération clinique plus rapide est suggérée par l'essai STOIC (n=139) et l'essai PRINCIPLE (n=3061)^{16,17}. Néanmoins, un effet placebo ne peut être exclu.

Une méta-analyse incluant les essais STOIC et

PRINCIPE et 2 essais contrôlés par placebo (essais CONTAIN et COVID) évaluant le ciclesonide (non disponible en Belgique) suggère un effet bénéfique des corticostéroïdes inhalés en terme de récupération clinique et de prévention des hospitalisations¹⁸. En mai 2022, le KCE juge le niveau de preuve insuffisant pour recommander ou déconseiller leur usage. De manière importante, les corticostéroïdes systémiques sont uniquement réservés aux patients nécessitant une oxygénothérapie ; une utilisation chez des patients non-oxygénorequérants pourrait être associée à un moins bon pronostic¹⁹.

Remdesivir (Veklury®)

Le remdesivir est un antiviral avec une activité large contre les virus à ARN. Il avait préalablement été étudié dans la maladie à Ebola, sans succès. En traitement précoce (<7 jours depuis le début des symptômes), l'administration de remdesivir pendant 3 jours, comparé au placebo, a démontré une réduction du risque d'hospitalisation ou de décès dans l'essai PINETREE²⁰. Il s'agissait également d'une population à risque de complications et non- vaccinée. Les effets secondaires incluent une possible toxicité cardiaque²¹. La nécessité d'administration en intra-hospitalier par perfusion pendant 3 jours est une limitation. En mai 2022, selon le KCE, le remdesivir peut être considéré chez des patients immunodéprimés ou combinant différents facteurs de risque en traitement précoce. Il nécessite une administration intraveineuse et est seulement disponible en pharmacie hospitalière.

TRAITEMENT INTRA-HOSPITALIER

En juin 2022, le traitement intra-hospitalier standard d'un patient atteint du COVID-19 nécessitant de l'oxygène inclut la dexaméthasone à une dose de 6 mg (ou son équivalent en méthylprednisolone ou prednisone). Chez les patients nécessitant de l'oxygénothérapie à haut-débit ou une ventilation mécanique, il est recommandé d'administrer un médicament immunomodulateur en sus des corticostéroïdes de la classe des inhibiteurs de JAK (tofacitinib ou baricitinib) ou un inhibiteur de l'interleukine-6 (tocilizumab). Le remdesivir n'est plus recommandé en Belgique du fait d'un bénéfice incertain en présence de corticostéroïdes. L'essai RECOVERY avait montré un bénéfice à administrer des anticorps monoclonaux chez des patients séronégatifs SARS-CoV-2. Néanmoins, l'émergence du variant Omicron a rendu cette indication caduque. Les recommandations belges pour la prise en charge intra-hospitalière, élaborées par un groupe de spécialistes en maladies infectieuses, soins intensifs et pneumologie, sous la supervision de la société belge en maladies infectieuses et du KCE, sont disponibles en ligne et mises à jour régulièrement.

Tableau 2

Traitements précoces recommandés en Belgique par le KCE afin de diminuer le risque de complication du COVID-19. Les recommandations actualisées doivent être consultées sur le site du KCE.

| Traitement | Administration | Type de patients | Timing | En pratique |
|--------------------------------------|--|--|-----------------------------------|---------------------------------|
| Nirmatrelvir & ritonavir (Paxlovid®) | Oral, ambulatoire | Patients immunodéprimés* | Endéans les 5 jours des symptômes | Prescription par le spécialiste |
| Molnupiravir (Lagevrio®) | Oral, ambulatoire | Epidémies dans les maisons de repos Patients à haut risque : dans l'essai clinique DAWN-antiviral | Endéans les 5 jours des symptômes | Prescription par le spécialiste |
| Remdesivir (Veklury®) | IV, intra-hospitalier ; 1x/j pendant 3 jours | Patients à haut risque | Endéans les 7 jours | Prescription par le spécialiste |

(*) Voir liste sur le site du KCE : <https://kce.fgov.be/fr/balises-pour-le-traitement-medicamenteux-du-covid-19>

CONCLUSION

En 2 ans ½ de pandémie, les connaissances scientifiques sur l'infection à SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19 ont indéniablement évolué. Des essais cliniques multicentriques ont permis d'écarter les pistes thérapeutiques initiales impliquant des médicaments redirigés. Le développement d'anticorps monoclonaux avec une activité antivirale puissante ont permis d'apporter la preuve de concept qu'une diminution rapide et précoce de la charge virale au niveau des voies respiratoires était associée à un bénéfice clinique. Avec les vagues actuelles causées par les différents variant Omicron, ces anticorps monoclonaux ne peuvent être recommandés. Néanmoins, les médicaments par voie orale, Paxlovid et Molnupiravir, à l'activité antivirale et au bénéfice clinique démontrés, représentent des options thérapeutiques encourageantes. Le bénéfice de ces 2 molécules est néanmoins restreint aux sujets non vaccinés ou sans immunité anti-SARS-CoV-2 préalable. Ils représentent une opportunité pour le traitement de patients ne répondant pas à la (re)vaccination (immunodéprimés sévères). L'essai PANORAMIC devrait apporter des réponses sur le bénéfice dans une population largement vaccinée non-immunodéprimée. Au-delà des traitements, il reste établi que la vaccination, dont la balance bénéfice-risque est démontrée pour toutes les tranches d'âges, représente le meilleur moyen pour prévenir les complications liées au COVID-19.

Conflits d'intérêt : Consultance non rémunérée pour Pfizer et MSD sur des sujets de pharmacoeconomie de la vaccination, sans lien avec les molécules discutées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Salasc F, Lahlali T, Laurent E, Rosa-Calatrava M, Pizzorno A. Treatments for COVID-19: Lessons from 2020 and new therapeutic options. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;62:43-59.
2. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020;384(6):497-511.
3. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R *et al*. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature*. 2020;585(7826):584-7.
4. Taccone FS, Hites M, Dauby N. From hydroxychloroquine to ivermectin: how unproven “cures” can go viral. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):472-4.
5. Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS *et al*. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1721-31.
6. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E *et al*. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1426.
7. Rubin EJ, Baden LR. The Potential of Intentional Drug Development. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1463-4.
8. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W *et al*. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-408.
9. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N *et al*. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. *Clin Infect Dis*. 2022;ciac443.
10. Fischer WA, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ *et al*. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*. 2022;14(628):eabl7430.
11. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V *et al*. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-20.
12. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir among COVID-19 inpatients during Hong Kong's Omicron BA.2 wave: an observational study. *Pharmacology and Therapeutics* ; 2022 mai [cité 7 juin 2022]. Preprint disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.05.19.22275291>
13. Robinson PC, Liew DFL, Tanner HL, Grainger JR, Dwek RA, Reisler RB *et al*. COVID-19 therapeutics: Challenges and directions for the future. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(15):e2119893119.
14. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M *et al*. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1475-7.
15. Liew F, Openshaw PJM. Inhaled corticosteroids: not just for asthma, but for COVID-19? *Lancet Respir Med*. 2022;10(6):526-7.
16. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C *et al*. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763-72.
17. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O *et al*. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*. 2021;398(10303):843-55.
18. Lee TC, Bortolussi-Courval É, Belga S, Daneman N, Chan AK, Hanula R *et al*. Inhaled corticosteroids for outpatients with COVID-19: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2022;59(5):2102921.
19. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 384(8):693-704.
20. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G *et al*. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-15.
21. Dauby N. Re: 'ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management' by Bartoletti *et al*. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):616.

Sites web utiles :

- Recommandations belges sur la prise en charge ambulatoire :
<https://kce.fgov.be/fr/balises-pour-le-traitement-medicamenteux-du-covid-19>
- Recommandations belges sur la prise en charge intra-hospitalière :
https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
- Recommandations belges sur la thromboprophylaxie dans le COVID-19, y compris en pratique ambulatoire :
<https://bsth.be/professionals>
- Interactions médicamenteuses, médicaments COVID-19 :
<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
-

Travail reçu le 8 juin 2022 ; accepté dans sa version définitive le 26 juin 2022.

CORRESPONDANCE :

N. DAUBY
CHU Saint-Pierre
Service des Maladies infectieuses
Rue Haute, 322 - 1000 Bruxelles
E-mail : Nicolas.dauby@ulb.be