

Covid-19 et grossesse

N. CHERFI ⁽¹⁾, M. DERGUINI⁽²⁾,
 (1) CHU Mustapha Bacha, Alger.
 (2) EPH Bachir Mentouri Kouba , Alger.



Résumé

Un nouveau coronavirus émergent, appelé SRAS-CoV-2, et responsable d'une pneumopathie mortelle Covid-19, s'est rapidement propagé, créant un problème de santé publique mondial. Les épidémies précédentes dues à des coronavirus, le SRAS-CoV et le MERS-CoV ont été responsables d'une morbidité et mortalité maternelle et foétale importantes. Les données disponibles sont limitées pour les femmes enceintes atteintes de pneumonie Covid-19. Cette contribution vise à rapporter les caractéristiques cliniques de la grossesse qui pourraient expliquer le risque materno-foetal et le potentiel de transmission de cette infection, ainsi que les tests diagnostiques disponibles. La prise en charge actuelle repose essentiellement sur la prévention de la transmission interhumaine, et la nécessité d'une organisation de la chaîne de soin à tous les niveaux. Aucune des thérapeutiques proposées ne fait encore le consensus.

>>> Mots-clés :

SRAS-Cov-2, Covid-19, Détresse respiratoire aigüe, RT-PCR rhino-pharyngé, scanner thoracique, transmission materno-foetale, morbi-mortalité materno-foetale.

Introduction

Une épidémie causée par une nouvelle infection à coronavirus (SRAS-CoV-2) a émergé en décembre 2019 à Wuhan en Chine^[1].

Identifié en janvier, par le centre chinois de contrôle et de prévention des maladies (CDC) à partir de l'écouvillon de gorge d'un patient, il a été nommé 2019-nCoV par l'OMS^[2].

La maladie des coronavirus 2019 (Covid-19) s'est propagée rapidement dans le monde entier. Au 03 avril, le taux de létalité rapporté aux cas confirmés serait de 5,26%^[3].

Cependant ce dernier est probablement surestimé au vu des nombreux cas asymptomatiques et/ou non dépistés. Le taux de mortalité rapporté par les études en Chine est d'environ 2%^[4,5].

Abstract

A new emerging coronavirus, called SARS-CoV-2, responsible for deadly Covid-19 lung disease, has quickly spread, creating a global public health problem. Previous epidemics due to coronaviruses, SARS-CoV and MERS-CoV have been responsible for significant maternal, and foetal morbidity and mortality. Data are limited for pregnant women with Covid-19 pneumonia. This contribution aims to report the clinical characteristics of pregnancy, which could explain the maternofetal risk and the potential for transmission of this infection, as well as available diagnostic tests. The actual medical management relies mainly on prevention of person-to-person transmission, and the need to organize a protocol of care at each level. At the present time, none of the proposed therapies reached a consensus.

>>> Key-words :

Covid19, pregnancy, pneumonia, maternofetal risk, human transmission, care chain.

Le virus

SRAS-CoV-2 mesure environ 50-200 nm de diamètre. Il présente dans son enveloppe des pointes de glycoprotéine en forme de clou qui donnent au virus un aspect de couronne.

C'est un virus à ARN de la famille des Coronavirus, tout comme le SRAS-COV-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1) et le MERS-COV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus).

C'est la 7^{ème} espèce de coronavirus connue pour provoquer une maladie humaine. Quatre virus sont très répandus - 229E, OC43, NL63 et HKU1 - et provoquent généralement des symptômes de rhume courants chez les individus immunocompétents^[6-8].

Le SRAS-Cov-2 comme les deux autres souches, SRAS-CoV

et MERS-CoV sont des β -coronavirus ayant émergé entre 2002 et 2019. Ils présentent des similitudes génomiques et provoquent des pneumopathies sévères.

Épidémiologie

Le virus SRAS-Cov-2 semble être parti de la province du Hubei en Chine vers la fin de 2019. Il a rapidement été responsable d'une pandémie mondiale, témoin de sa grande contagiosité ^[1].

Transmission

Le SRAS-CoV-1, le MERS-CoV et le SRAS-Cov-2 de contamination actuellement interhumaine, ont été transmis aux humains, respectivement par les civettes, les chameaux ou les dromadaires, et le pangolin (probables hôtes intermédiaires). Il est établi pour les deux premiers virus qu'ils proviennent des chauves-souris. Il est probable que ce soit le cas également pour le SRAS-Cov-2 ^[9,10]. Elle se propage par transmission interhumaine 2 à 3 personnes pourront être infectées par une personne index ^[11]. L'infection est principalement propagée par des gouttelettes de salive dues à des postillons, une toux ou des éternuements, directement ou secondairement à partir de surfaces puis portée au visage par des mains souillées ^[1,12].

La transmission materno-foetale n'est pas encore démontrée de façon irréfutable, la plupart des études rapportées concernent des grossesses au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre.

Deux études ont rapporté la présence d'IgM dans les heures ^[13] et les jours ^[14] chez des nouveau-nés, nés par césarienne sans aucun contact avec leurs mères Covid-19 positives. La possibilité de transmission verticale n'est pas formellement écartée mais la possibilité de positivité croisée des IgM est évoquée.

Par contre aucune étude n'a trouvé à ce jour, le virus dans le rhinopharynx des nouveau-nés de mères Covid-19, immédiatement après la naissance, pas plus que dans le liquide amniotique, le placenta, le sang du cordon, le lait ou dans les prélèvements vaginaux ^[15,16].

Pendant l'allaitement, le risque de contamination d'un enfant semble essentiellement résider dans la promiscuité avec une mère infectée non protégée.

Modifications physiologiques gravidiques et prédispositions au Covid-19.

Les modifications des systèmes cardiorespiratoire et immunitaire pendant la grossesse augmentent la sensibilité d'une femme à une infection sévère, mais peuvent également retarder le diagnostic.

La susceptibilité de la femme enceinte aux infections pulmonaires est probablement due à la physiologie cardio-respiratoire gravidique en particulier au 3^{ème} trimestre du fait :

- D'une part la limitation de l'amplitude des mouvements respiratoires par diminution du tonus des muscles intercostaux et diaphragmatique de la respiration active, et la compression du diaphragme par l'utérus gravide.
- Et d'autre part, la capacité résiduelle fonctionnelle, les volumes expiratoires et les volumes résiduels diminuent régulièrement à partir du début de la grossesse, entraînant une réduction de la capacité pulmonaire totale à terme, et une incapacité à éliminer efficacement les sécrétions pulmonaires ^[17].

Ces phénomènes expliquent l'essoufflement de la femme enceinte au 3^{ème} trimestre par augmentation des demandes maternelle et foetale en oxygène, du fait d'un métabolisme maternel accru, et de la croissance foetale ^[18].

Cette dyspnée physiologique doit être distinguée de l'essoufflement pathologique qui se produit chez 18% des patients atteints de Covid-19.

De plus la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, favorise une délivrance extrêmement rapide aux tissus, en particulier au placenta. En cas d'hypoxie cela peut induire une congestion tissulaire par du sang désoxygéné pouvant aggraver une pneumopathie sévère.

Par ailleurs, la rhinite gestationnelle, par hyperémie du nasopharynx médiée par la quantité d'œstrogènes de la grossesse, affecte généralement 1/5^{ème} des femmes en bonne santé en fin de grossesse et entraîne une congestion nasale et une rhinorrhée, marquées pouvant masquer les symptômes coryzaux du Covid-19 - ce dernier est observé dans 5% des patients atteints de Covid-19 ^[19].

Sur le plan immunologique, la tolérance de la greffe foetale est favorisée par une diminution de l'immunité cellulaire qui va se traduire par une plus grande vulnérabilité aux infections intracellulaires en particulier les virus et les parasites. En contrepartie l'immunité humorale est renforcée.

Symptomatologie

Clinique

A ce jour, en raison du peu de données disponibles et par analogie avec d'autres infections virales avec atteinte respiratoire (grippe, varicelle), les femmes enceintes sont considérées comme une population à risque de forme sévère de Covid-19, en particulier à partir du 3^{ème} trimestre de la grossesse.

La symptomatologie et l'évolution clinique de Covid-19

ne semblent pas présenter de spécificité chez les femmes enceintes. Elles sont similaires à celles des patientes du même âge ^[20, 21].

Les épidémies précédentes dues à un coronavirus, le SRAS-CoV et le MERS-CoV ont été responsables d'une morbidité et mortalité maternelles et fœtales importantes par transmission materno-fœtale du virus. SRAS-Cov-2 apparaît plus contagieux que les deux coronavirus émergents précédents.

À ce stade de la pandémie mondiale, aucune étude n'a rapporté de mortalité maternelle par Covid-19. De plus Covid-19 ne semble pas responsable de plus d'accouchements prématurés ou de détresse néo-natale, comparé au SRAS-CoV ^[21, 22].

Sur la base de l'enquête épidémiologique actuelle, la période d'incubation est de 1 à 14 jours, et le plus souvent entre 3 et 7 jours. Environ 80% des infections Covid-19 sont bénignes ou asymptomatiques, 15% sont graves nécessitant un apport en oxygène et 5% nécessitent une ventilation mécanique ^[23, 24]. La pneumonie Covid-19 évolue rapidement en une atteinte bilatérale diffuse du parenchyme pulmonaire ^[25], qui, dans le contexte des changements pulmonaires décrits ci-dessus, prédisposerait plus facilement à une insuffisance respiratoire hypoxémique pendant la grossesse.

Les signes cliniques principaux sont la fièvre (88%) et la toux (69%). Une asthénie, des myalgies, des céphalées, des vomissements, de la diarrhée ; et des difficultés respiratoires de gravité variable peuvent également survenir ^[22]. Une anosmie et une agueusie sont rapportées avec une fréquence inhabituelle depuis le début de l'épidémie et seraient un signe d'appel de Covid-19 surtout chez le sujet jeune.

Après une apparente amélioration, le tableau peut rapidement évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une acidose métabolique, un choc septique, des troubles de la coagulation et une défaillance multiviscérale. La fièvre peut être peu élevée, voire absente au cours de la maladie.

Les patients atteints de la forme bénigne de la maladie ne présentent pas de symptômes d'atteinte pulmonaire. À en juger par les cas actuels, la plupart des patients ont un bon pronostic et une minorité est dans un état critique. Le pronostic est moins favorable chez les sujets âgés et les personnes atteintes de maladies chroniques sous-jacentes.

Les symptômes, notamment une fièvre, peuvent n'apparaître que lors du travail ou dans le post-partum ^[22].

Les facteurs de comorbidité particuliers chez la femme enceinte sont l'obésité, la pré-éclampsie et le diabète.

Examens de laboratoire.

Au stade précoce de la maladie, le compte leucocytaire est normal ou réduit, avec une hypolymphocytose, une élévation des enzymes hépatiques, du lactate déshydrogénase (LDH), des enzymes musculaires (CPK-MB). Dans certaines formes graves une élévation de la troponine peut être observée. La protéine C-réactive (CRP) et la VS sont augmentées chez la plupart des patients, et la procalcitonine le plus souvent normale.

Dans les cas graves, les lymphocytes diminuent progressivement. L'augmentation physiologique des D-dimères pendant la grossesse peut masquer une évolution défavorable. Les cytokines inflammatoires augmentent souvent dans les cas sévères et critiques. L'élévation de la ferritinémie est un indice de gravité ^[26].

Tests diagnostics

La présence du SRAS-CoV-19 par amplification de l'ARN par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) peut être démontrée sur écouvillons nasopharyngés, les expectorations et sécrétions des voies respiratoires basses, le sang et les échantillons de selles.

Tests sérologiques : les anticorps IgM spécifiques du nCoV-19 sont généralement positifs 3-5 jours après le début des symptômes, le titre d'anticorps IgG est multiplié par 4 fois après la phase aiguë. Mais la sensibilité et la spécificité de ces tests sont encore en évaluation.

Imagerie thoracique

La radiographie pulmonaire est parfois utilisée pour évaluer les patients Covid-19 lorsque la tomodensitométrie n'est pas disponible, cependant son apport dans le suivi est moins performant que le TDM thoracique ^[27].

Les images TDM : ce sont essentiellement des plages de verre dépoli non systématisées à prédominance inférieure et sous-pleurale et, à un stade plus tardif une condensation alvéolaire bilatérale ^[26-27].

Mesures préventives

Il n'existe actuellement aucun vaccin pour la prévention du Covid-19, bien que plusieurs soient en cours de développement. Ils ne seraient pas cependant disponibles à court terme.

Un essai clinique ouvert de phase 1 chez des hommes et des femmes non gravides, évaluant un vaccin candidat, l'ARNm-273, dirigé par les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis, a commencé le recrutement le 16 mars 2020 (ClinicalTrials.gov numéro NCT 04283461). La sécurité et l'immunogénicité de ce vaccin à base

d'ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP) pendant la grossesse sont, à l'heure actuelle, inconnues ^[11].

Jusqu'ici, le moyen le plus efficace pour contrôler l'infection est de prévenir la propagation du SRAS-CoV-2.

L'organisation codifiée des soins est le deuxième rempart à cette pandémie puisque la prophylaxie par un vaccin n'est pas encore au point.

Le confinement ne doit pas interrompre la surveillance des grossesses par les examens et les échographies de chaque trimestre afin de dépister les grossesses à risque. Des dispositions de distanciation en consultations par la gestion des rendez-vous, et de mesures barrières (lavage des mains, gel hydro-alcoolique, masque, désinfection des sondes et des tables d'examen), doivent être organisées.

Mesures thérapeutiques

Il n'existe actuellement aucun traitement antiviral éprouvé pour les personnes atteintes de Covid-19. Des médicaments antirétroviraux sont testés sur des patients présentant des symptômes graves, en s'appuyant essentiellement sur les traitements utilisés pour les précédentes épidémies à coronavirus.

Le *Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions* (MEURI) de l'OMS, guide l'utilisation éthique des médicaments non autorisés pendant la grossesse en période de pandémies.

Des études récentes ont identifié le Remdesivir et la chloroquine ^[28] comme des candidats pour le traitement de Covid-19. Le Remdesivir est un promédicament nucléotidique antiviral à large action qui inhibe efficacement la réplication du SRAS-CoV-2 in vitro et celle des coronavirus apparentés, y compris le MERS-CoV chez les primates ^[29]. Son utilisation semble être sûre dans les grossesses chez l'humain ^[30], et des essais de phase 3 évaluant son efficacité sur Covid-19 sont actuellement en cours aux États-Unis (ClinicalTrials.gov numéro NCT04280705) et en Chine (ClinicalTrials.gov numéro NCT04252664 et NCT04257656).

Le phosphate de chloroquine est un composé de quinolone antipaludéen avec une activité antivirale et immunomodulatrice à large spectre. Il a été démontré qu'il bloque l'infection à coronavirus en augmentant le pH endosomal requis pour la fusion cellulaire et en interrompant la glycosylation des récepteurs cellulaires du SRAS-CoV en culture cellulaire ^[28]. Des données non publiées issues d'essais cliniques multicentriques à travers la Chine ^[31] ont démontré que le médicament

semble efficace dans l'accélération de la résolution clinique, radiologique et sérologique de Covid-19. Bien que la chloroquine et ses métabolites traversent le placenta, elle peut être utilisée en toute sécurité à tous les trimestres de la grossesse sans risque accru d'effets indésirables périnataux. La chloroquine est un médicament largement utilisé dans le monde et les études pharmacocinétiques ^[32] ont montré des concentrations plasmatiques de médicaments significativement plus faibles pendant la grossesse, ce qui suggérerait la nécessité d'une dose plus élevée (au moins 500 mg deux fois par jour) ^[32]. Il est à noter qu'à haute dose, une hypotension systolique secondaire aggrave les changements hémodynamiques de la compression aorto-cave en décubitus dorsal par l'utérus gravide.

Les inhibiteurs de protéase virale tels que le Lopinavir-Ritonavir (LPV/r) utilisés dans le traitement de l'HIV, ont montré un certain avantage dans la prise en charge complémentaire de Covid-19 ^[33]. Bien qu'il n'ait pas été étudié spécifiquement chez les femmes enceintes atteintes d'infections respiratoires, le LPV/r est connu pour être sûr. Une analyse des données de surveillance en population de l'exposition au LPV/r dans les grossesses séropositives n'a retrouvé aucune augmentation du risque d'anomalies fœtales, de naissances prématurées ou de faible poids de naissance ^[33].

Deux autres antiviraux, la Ribavirine, et le Baricitinib ne sont pas proposés durant la grossesse du fait de leur tératogénicité ^[11].

En Algérie le Ministère de la Santé et de la Réforme Hospitalière recommande, dans sa note additive N°06 DGSSRH du 06 Avril 2020 relative au traitement spécifique des cas de Covid-19, un traitement par l'hydroxychloroquine 200 mg à raison d'1 cp 3 x /jour pendant 10 jours en association avec de l'azithromycine 500 mg, à raison d'1 cp 2 x /jour pendant 5 jours ; ou un traitement alternatif par Lopinavir/Ritonavir comprimé de 200/50 mg 2 cp 2 x /jour pendant 5 à 7 jours, sous surveillance cardiologique et biologique, en respectant les contre-indications. Ces traitements seront donnés en milieu hospitalier dans les cas Covid-19 positifs au test ou si le TDM est en faveur, même si le test est négatif ou non disponible.

Conclusion

Ce nouveau virus-émergent SRAS-Cov-2- apparu en Chine en décembre 2019, à l'origine de la pandémie actuelle est particulièrement virulent par sa grande contagiosité.

Toutes les études portant sur la femme enceinte n'ont pu à ce jour évaluer qu'un petit nombre de cas. La compréhension du SRAS-CoV-2, en particulier de son effet sur les femmes enceintes et les nouveau-nés, est encore insuffisante.

Il semble qu'il n'y ait pas de particularité de Covid-19 chez la femme enceinte comparée à une population de même âge. Une transmission materno-fœtale verticale n'est pas démontrée de façon formelle.

Les études futures devraient inclure un plus grand nombre d'échantillons et permettront de fournir une base factuelle pour la prise en charge médicale des patientes enceintes atteintes de Covid-19.

L'urgence de la situation ne permet pas de procéder à des essais thérapeutiques normalisés. Seule l'évolution à long terme permettra d'analyser leur pertinence.

Date de soumission

10 Avril 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020 Jan 29. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Jan 11, 2020. [https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed Jan 20, 2020)
- Coronavirus Covid-19 Global Cases by the Centre for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 24. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; published online Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Tao Y, Shi M, Chommanard C, et al. Surveillance of bat coronaviruses in Kenya identifies relatives of human coronaviruses NL63 and 229E and their recombination history. *J Virol* 2017; 91: e01953-16
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181-92
- Zhou P, Fan H, Lan T, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 2018; 556: 255-58
- Wang L, Wang Y, et al. A review of the 2019 Novel Coronavirus (Covid-19) based on current evidence, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>
- Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SRAS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SRAS coronavirus. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006698.
- Dashraath P et al, Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Pandemic and Pregnancy, *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020
- Dong L Possible Vertical Transmission of SRAS-CoV-2 From an Infected Mother to Her New-born. *Research Letter, JAMA* Published online March 26, 2020
- Zeng H, Chen X et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With Covid-19 Pneumonia. *Research Letter, JAMA* Published online March 26, 2020
- Chen S, Huang B, Luo DJ, et al. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49: E005 (in Chinese).
- Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of Covid-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395: 809-15
- Gardner MO, Doyle NM. Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:385-413
- Nelson-Piercy C. Respiratory disease. In: *Handbook of Obstetric Medicine*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2015:63-84
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Lu Z, Yan J et al Published 2020-03-08. *Chin J Obstet Gynecol*, 2020,55: Epub ahead of print. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111
- Schwartz D A. (2020). An Analysis of 38 Pregnant Women with Covid-19, Their New-born Infants, and Maternal-Foetal Transmission of SRAS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine In-Press*. doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA
- Liu Y, Chen H, Tang K et al, Clinical manifestations and outcome of SRAS-CoV-2 infection during pregnancy, *Journal of Infection* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>.
- WHO coronavirus disease 2019 (Covid-19) situation report 46, Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200306-sitrep-46-Covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2. Accessed 14 March 2020
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with Covid-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; published online Feb 24. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
- CRAT Covid-19 -infection au Coronavirus SRAS-CoV-2
- China's Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and treatment Plan (Provisional 7th Edition) [<http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/>]
- Wong H Y F et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Covid-19 Positive Patients. *Published Online: Mar 27 2020* <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>
- Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-271.
- de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic Remdesivir (GS- 5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020, published online Feb 13 DOI:10.1073/pnas.1922083117.
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293-2303
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of Covid-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-3.
- Karunajeewa HA, Salman S, Mueller I, et al. Pharmacokinetics of chloroquine and mono-desethyl-chloroquine in pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1186-92
- Tookey PA, Thorne C, van Wyk J, Norton M. Maternal and foetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. *BMC Infect Dis* 2016;16:65-75