

Saint-Denis, le 05/04/2022

**La Directrice générale**

**Envoi par courriel avec avis de réception**

**Objet : Utilisation de la fluvoxamine dans la maladie Covid-19**  
Numéro OTES sortant : 2022022400269

[REDACTED]

Vous m'avez adressé en date du 26 janvier 2022, une « demande d'autorisation d'utilisation » de la fluvoxamine dans le traitement curatif de la COVID-19, dans un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC). Plus précisément, vous considérez que les preuves scientifiques accumulées à ce jour, dont les données publiées de deux essais cliniques randomisés contrôlés, justifient cette demande pour des adultes âgés de plus de 24 ans, souffrant depuis moins de 7 jours d'une forme symptomatique légère à modérée de la COVID-19, attestée par un test de dépistage du SARS-CoV-2, ayant au moins un facteur de risque de forme grave (parmi ceux listés par Le Haut conseil de la santé publique) et pour lesquels un traitement alternatif par des anticorps monoclonaux ou un antiviral direct anti-SARS-CoV-2 est soit contre-indiqué soit non réalisable à temps .

Conformément aux dispositions des articles L. 5121-12-1 III et R. 5121-76-1 et suivants du code de la santé publique, l'ANSM ne peut établir un CPC pour une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, qu'en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées et sous réserve que le rapport bénéfice/risque de cette spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisations envisagées soit présumé favorable, au vu des données scientifiques disponibles.

Or, je vous informe qu'après évaluation de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM estime qu'en l'espèce un rapport bénéfice/risque favorable, qui permettrait d'établir un CPC, ne peut être présumé dans l'indication considérée.

[REDACTED]

En effet, les principales données cliniques disponibles sont les suivantes :

## 1. Sur le plan de l'efficacité

### 1.1. Etudes observationnelles et études interventionnelles non randomisées ouvertes

En préambule, il est important de noter que les études observationnelles et interventionnelles non randomisées permettent d'identifier des associations statistiques entre 2 facteurs (par exemple : la prise ou non de fluvoxamine est-elle associée aux hospitalisations ou décès dus à la COVID-19 ?), mais ne permettent pas d'apporter la preuve d'une relation de causalité entre ces 2 facteurs. Lorsque ces études sont positives, elles justifient la nécessité de réaliser des études cliniques randomisées en double aveugle pour démontrer le rôle du traitement dans le bénéfice observé.

Par ailleurs, dans les études décrites ci-après, les associations statistiques sont à interpréter avec précaution car les bornes supérieures des intervalles de confiance sont souvent proches de 1, ce qui traduit des réductions de risque assez faibles.

Enfin, les études ont pu concerner la fluvoxamine, voire plus généralement les antidépresseurs.

#### Chez les patients non hospitalisés

- **Cohorte prospective Fluvoxamine dans la COVID-19 (Seftel et al. Jan 2021<sup>5</sup>)**

Cette étude en vie réelle a été réalisée aux Etats-Unis sur 113 patients positifs au SARS-COV-2 (confirmé par test PCR) dont la moitié environ asymptomatiques.

L'âge médian était de 42 ans [33 – 56 ans] et 75 % étaient des hommes. 84 % étaient d'origine hispanique et 14 % d'origine caucasienne.

Au total, 65 personnes ont opté pour la fluvoxamine (50 mg 2 fois par jour) et 48 ont opté pour l'observation seule, sans traitement. Les données démographiques étaient généralement similaires entre les personnes choisissant la fluvoxamine et celles choisissant l'observation, à l'exception du fait que davantage de personnes d'origine hispanique ont opté pour la fluvoxamine, qu'une proportion moins importante de patients optant pour la fluvoxamine était asymptomatique (38 %) au moment du test diagnostique initial par rapport à ceux ayant opté pour l'observation (58 %).

Dans l'ensemble, 30 % des patients présentaient une ou plusieurs comorbidités. Il y avait plus de patients diabétiques dans le groupe fluvoxamine (17% vs 8%).

L'incidence de l'hospitalisation était de 0 % (0 sur 65) avec la fluvoxamine et de 12,5 % (6 sur 48) sans fluvoxamine. Après 14 jours, des symptômes résiduels ont persisté chez 0 % (0 sur 65) des patients traités par la fluvoxamine et 60 % (29 sur 48) sous supervision.

- **Cohorte rétrospective inhibiteurs de la recapture de sérotonine (Oskotsky et al. Nov 2021<sup>6</sup>)**

Cette étude de cohorte rétrospective a utilisé un score de propension en fonction des caractéristiques démographiques, des comorbidités et de l'indication du médicament, afin de comparer les patients traités par Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) avec des patients témoins appariés non traités par ISRS dans une base de données sur une population de 83 584 patients chez qui un diagnostic de COVID-19 a été posé entre janvier et septembre 2020 et dont le suivi allait jusqu'à 8 mois dans 87 centres de soins de santé aux États-Unis.

Résultats : au total, 3401 patients adultes atteints de COVID-19 se sont vus prescrire des ISRS (2033 femmes [59,8%] ; âge moyen 63,8 ans), 470 recevant uniquement de la fluoxétine, 11 recevant uniquement fluvoxamine, 481 recevant de la fluoxétine ou de la fluvoxamine, et 2898 recevant d'autres ISRS pendant la période de suivi. En comparaison avec des patients témoins appariés non traités (80 183), le risque relatif (RR) de mortalité était réduit chez les patients à qui l'on avait prescrit :

- un ISRS (497 sur 3 401) [14,6 %] contre 1130 sur 6802 [16,6 %] ; RR, 0,92 [Intervalle de confiance (IC) 95 %, 0,85-0,99] ; P ajusté = 0,03) ;

- la fluoxétine (46 sur 470 [9,8 %] contre 937 sur 7050 [13,3 %] ; RR, 0,72 [IC à 95 %, 0,54-0,97] ; P ajusté = 0,03) ;
- la fluoxétine ou la fluvoxamine (48 sur 481 [10,0 %] contre 956 sur 7 215 [13,3 %] ; RR, 0,74 [IC à 95 %, 0,55-0,99] ; P ajusté = 0,04).

L'association entre le fait de recevoir un ISRS autre que la fluoxétine ou la fluvoxamine et le risque de décès n'était pas statistiquement significative (447 sur 2898 [15,4 %] vs 1474 sur 8694 [17,0 %] ; RR, 0,92 [IC 95 %, 0,84-1,00] ; P ajusté = 0,06).

### Chez les patients hospitalisés

- **Etude observationnelle sur 7230 patients hospitalisés pour COVID-19 en Ile de France pendant la première vague de COVID (Hoertel et al. Feb. 2021<sup>7</sup>)**

Parmi les 7230 patients, 345 (4.8%) avaient reçu un antidépresseur dans les 48 heures suivant leur admission. Cette étude a montré une association significative entre la prise d'un traitement antidépresseur dans les 48 heures suivant l'admission à l'hôpital et un moindre risque de décès ou d'intubation, (aHR (adjusted hazard ratio), 0.56; 95% CI, 0.43–0.73,  $p < 0.001$ ). Les effets sur le risque de décès et d'intubation ont été calculés selon les classes d'antidépresseurs : antidépresseurs de classe ISRS (HR, 0.51; 95% CI, 0.316–0.72,  $p < 0.001$ ) et antidépresseurs non ISRS (HR, 0.65; 95% CI, 0.45–0.93,  $p = 0.018$ ). Les auteurs concluaient sur l'importance de mener des études cliniques randomisées en double aveugle à la suite de ces premiers résultats.

- **Cohorte prospective chez les patients hospitalisés en soins-intensifs (Calusic et al. Sept 2021<sup>8</sup>)**

Cette étude prospective a été menée en ouvert avec des témoins appariés. En avril et mai 2021, 51 patients de l'unité de soins intensifs COVID-19 hospitalisés dans l'hôpital universitaire de Dubrava et le centre hospitalier universitaire de Zagreb, en Croatie, ont été traités par 100 mg de fluvoxamine trois fois par jour pendant 15 jours en plus du traitement standard et ont été appariés de manière prospective pour l'âge, le sexe, la vaccination contre COVID-19, la gravité de la maladie et les comorbidités avec 51 témoins de l'USI.

Résultats : aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée sur le nombre de jours de ventilation assistée, la durée de séjour en unité de soins intensifs ou la durée totale de séjour à l'hôpital. Cependant, la mortalité globale était plus faible dans le groupe fluvoxamine, 58,8 % (n = 30/51), que dans le groupe témoin, 76,5 % (n = 39/51), HR 0,58, IC 95 % (0,36-0.94, P = .027).

Les auteurs concluent que le traitement par fluvoxamine en plus du traitement standard chez les patients hospitalisés en soins intensifs COVID-19 pourrait avoir un effet positif sur la survie des patients mais que d'autres études sur les effets de la fluvoxamine chez les patients COVID-19 sont nécessaires.

- **Etude observationnelle sur 2150 patients COVID-19 à partir d'une base de données hospitalière (Diez-Quevedo et al<sup>9</sup>)**

L'objectif de cette étude était de déterminer s'il y avait une association entre mortalité et troubles mentaux et traitements psychotropes avant et pendant les admissions à l'hôpital pour le COVID-19.

Les patients inclus dans l'étude étaient tous adultes avec un diagnostic de COVID-19, confirmé cliniquement et par PCR. Ils ont été admis dans un hôpital universitaire tertiaire à Badalona (Espagne) entre le 1er mars et le 17 novembre 2020. Les données ont été extraites des dossiers cliniques informatisés, de manière anonyme.

Résultats : 2150 sujets ont été inclus, 57% d'hommes, âge moyen 61 ans. Des antécédents de troubles mentaux ont été enregistrés chez 957 sujets (45%). Au cours de l'admission, un diagnostic de novo de troubles de l'humeur ou d'anxiété, de stress ou d'adaptation a été posé chez 12 % des patients sans antécédents. Le délire a été diagnostiqué dans 10 % des cas. 1011 patients (47%) ont reçu une prescription de psychotropes pendant l'admission (36% de benzodiazépines, 22% d'antidépresseurs et 21% d'antipsychotiques). Le taux de mortalité était de 17%. Le délire pendant l'admission et les antécédents de troubles de l'humeur n'étaient pas associés à un risque de mortalité

plus élevé (HR, 1,39 et 1,52 respectivement), et les traitements au cours de l'année précédente avec des anxiolytiques/hypnotiques et des antidépresseurs n'étaient pas associés à un risque de mortalité plus faible (HR, 0,47 et 0,43, respectivement).

Cette étude ne montre donc pas de lien entre la prescription des psychotropes cités et le taux de mortalité.

Les auteurs concluent que les symptômes mentaux sont très fréquents chez les patients hospitalisés pour une infection au COVID-19. Leur détection, leur diagnostic et leur traitement sont essentiels pour déterminer le pronostic de la maladie et la récupération fonctionnelle.

- **Etude rétrospective chez 165 patients hospitalisés dont 91 COVID-19 (Clelland CL et al<sup>10</sup>)**

Il s'agit d'une étude cas témoins rétrospective chez 165 personnes hospitalisées pendant la période de janvier à juillet 2020. Des informations sur les divers traitements en cours chez ces patients et leur statut pour la COVID-19 ont été collectées. 91 étaient COVID positifs et 74 COVID négatifs.

Une association a été observée entre l'utilisation d'antidépresseurs et un nombre plus faible d'infections par la COVID-19 (odds ratio (OR) = 0,33 IC 95 % 0,15-0,70, P ajusté < 0,05). L'analyse des différentes classes d'antidépresseurs a montré que les classes d'antidépresseurs ISRS, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine, et antagonistes de la recapture de la sérotonine-2 étaient à l'origine de cette association. Des analyses exploratoires des différents antidépresseurs ont montré une association entre un risque plus faible d'infection et la prise de fluoxétine (P= 0,023), ainsi que la prise de trazodone (P= 0,001).

Les auteurs conviennent eux-mêmes des limitations de cette étude reposant sur un très faible effectif (seulement 38 patients traités par antidépresseurs toutes classes confondues).

Au total, les résultats de ces études observationnelles ou non randomisées peuvent justifier l'intérêt de réaliser des essais randomisés dans cette population.

## 1.2. Etudes comparatives randomisées versus placebo

- **Essai STOP COVID**

Lenze et al.<sup>11</sup> ont mené un essai clinique (intitulé STOP COVID) randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, de la fluvoxamine chez 152 adultes symptomatiques en consultation externe atteints d'une infection confirmée par le SARS-CoV-2 avec une saturation en oxygène > 92%.

Le critère de jugement principal était la détérioration clinique (définie comme une hypoxie, une saturation en oxygène <92%, avec soit un essoufflement, soit une hospitalisation).

L'analyse finale comprenait 80 patients dans le groupe d'intervention, qui ont reçu jusqu'à 3x100 mg par jour de fluvoxamine pendant un maximum de 15 jours après la confirmation par PCR de l'infection par le SARS-CoV-2 et 72 patients dans le groupe placebo.

Aucun des 80 patients du groupe de traitement n'a connu de détérioration clinique, tandis que dans le groupe placebo, six patients (8,3 %) ont connu une détérioration clinique, avec une différence entre les groupes de 8,7 % (IC à 95 %, 1,8%-16,4%, P = .009).

Il faut noter néanmoins les faiblesses méthodologiques de cette étude qui confèrent une certaine fragilité au résultat observé : un faible effectif, un essai ambulatoire avec récupération des données par contacts téléphoniques journaliers, sans garantie d'exhaustivité et de fiabilité (18 sujets du bras actif et 19 sujets du bras placebo ont arrêté de répondre avant la fin de l'essai) et des réserves sur la validité d'un critère de jugement hétérogène, avec une différence observée reposant sur les 6 sujets non répondants du bras placebo : 2 patients avec saturation en O<sub>2</sub> à 91%, 3 hospitalisations de 4 jours, 6 jours et 8 jours et 1 hospitalisation de 21 jours dont 10 jours intubé sous ventilateur.

Les limites et la fragilité des conclusions de l'essai sont d'ailleurs bien discutées par les auteurs qui recommandent une étude de confirmation à grande échelle.

- **Essai STOP COVID 2**

L'essai STOP COVID 2, suite du précédent, est un essai contrôlé randomisé de phase 3 (identifiant ClinicalTrials.gov NCT04668950) qui a recruté 683 participants aux États-Unis et au Canada et a été arrêté pour futilité par un comité indépendant de surveillance de sécurité et des données, d'après les informations mentionnées dans les recommandations du NIH (Janvier 2022) <sup>12</sup>.

- **Essai TOGETHER**

L'essai TOGETHER<sup>13</sup>, est une étude brésilienne multicentrique (11 centres, NCT04727424) menée chez des patients adultes symptomatiques SARS-CoV-2, positifs depuis moins de 7 jours et présentant un facteur de risque connu de progression grave de la maladie. Il s'agit d'un essai multi-cohortes incluant un bras fluvoxamine.

Les patients présentant des signes respiratoires de gravité du COVID-19 ou liés à une autre pathologie et les patients vaccinés contre le SARS-CoV-2 étaient exclus de l'étude.

Les patients randomisés dans le groupe fluvoxamine devaient recevoir la dose de 100 mg x 2 par jour pendant 10 jours.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ne mentionnent pas le type de symptômes de la maladie à COVID-19 présentés dans chaque bras.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite incluant l'observation aux urgences pendant plus de 6 heures ou l'hospitalisation pour COVID-19 durant les 28 jours après la randomisation.

A noter que les 2 composantes de ce critère n'ont pas le même niveau de sévérité (visite aux urgences pendant plus de 6 heures par rapport à hospitalisation qui peut être beaucoup plus longue dans certains cas).

Les résultats intermédiaires publiés en janvier 2022 concernent 741 patients randomisés dans le bras fluvoxamine versus 756 dans le bras placebo. Cette étude est signalée comme étant toujours en cours de recrutement à la date du 15/03/2022 d'après les informations disponibles sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Dans la population en intention de traiter, le critère d'évaluation principal a été atteint chez 11% (79/741) des patients du groupe fluvoxamine versus 16% (119/756) des patients du groupe placebo, soit une réduction significative de 32% du risque relatif sur ce critère composite.

Par comparaison, les anticorps monoclonaux autorisés dans le traitement de la COVID-19 diminuent le risque d'hospitalisation de 80% environ.

Il semble que ce soit le passage aux urgences pendant 6 heures qui draine fortement le résultat global de l'étude, la part des hospitalisations étant similaire dans les 2 bras.

Il n'y a pas eu d'effet significatif sur la clairance virale, la mortalité, la durée et le nombre d'hospitalisations ou le nombre de jours de ventilation mécanique.

A titre de commentaire général, il faut souligner l'importance du choix du critère de jugement principal. Celui-ci doit être le plus robuste (par exemple, l'« amélioration clinique » est un critère qui apparaît trop subjectif) et le plus pertinent possible d'un point de vue clinique. Aujourd'hui, la majeure partie des essais cliniques d'antiviraux dans la COVID-19 utilisent comme critère de jugement principal le nombre d'hospitalisations ou de décès.

Au total, les deux études randomisées versus placebo (STOP COVID et TOGETHER) dont les résultats ont été publiés, comportent des faiblesses méthodologiques qui fragilisent les résultats observés (faible effectif et critère de jugement peu objectif pour l'étude STOP-COVID, critère de jugement composite discutable et résultat négatif sur le nombre d'hospitalisations et la mortalité pour l'étude TOGETHER). Enfin, la troisième étude randomisée STOP-COVID 2, menée en relai de l'étude STOP-COVID, dont les résultats n'ont pas été publiés, a été arrêtée pour futilité.

Par ailleurs, la liste des essais cliniques répertoriés dans la base EudraCT et sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) est présentée en annexe.

## 2. Sur le plan de la sécurité

Les études publiées dans l'indication COVID-19 comportent peu de données de tolérance.

Lorsque la fluvoxamine est utilisée pour traiter des troubles psychiatriques, les effets indésirables observés sont par ordre de fréquence décroissante : gastro-intestinaux (nausée, diarrhée), neurologiques (asthénie, insomnie, somnolence, anxiété, maux de tête), et rarement des idées suicidaires.

Le profil d'effets indésirables de la fluvoxamine est caractérisé au travers de plusieurs années d'utilisation dans le cadre de son AMM, mais l'extrapolation au contexte COVID-19 reste délicate, ce d'autant que le schéma posologique requis pour l'obtention d'un éventuel bénéfice clinique dans le traitement de la COVID-19 reste à déterminer.

A noter que les doses utilisées à ce jour dans les études sont proches des doses maximales du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités à base de fluvoxamine.

## 3. Sur le plan des recommandations et avis d'instances nationales et internationales

Il est à noter que l'ensemble de ces données n'a pas eu d'impact sur les recommandations thérapeutiques nationales et internationales, et n'a pas fait l'objet de propositions de la part de sociétés savantes.

- **L'OMS** ne mentionne pas les antidépresseurs comme traitements pouvant potentiellement être utilisés dans la COVID-19 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>)
- **Le NIH**, dont les recommandations ont été actualisées en janvier 2022, mentionne que les données sont actuellement insuffisantes pour recommander ou non la fluvoxamine dans le traitement de la COVID-19 :  
« *There is insufficient evidence for the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) to recommend either for or against the use of fluvoxamine for the treatment of COVID-19* »  
(<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/fluvoxamine/>)
- **Aucune autre instance ou autorité de santé au sein de l'Union européenne** ou dans un des pays tiers à l'Union européenne ne mentionne ce traitement comme une option thérapeutique dans la COVID-19.
- **Le Haut Conseil de Santé Publique (France)** ne mentionne ni la fluvoxamine ni aucun autre antidépresseur dans ses recommandations actuelles de traitement contre la COVID-19. (<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/PointSur/2>).

Certains établissements ou universités, aux Etats-Unis, mentionnent la fluvoxamine dans leur recommandations locales<sup>14, 15, 16</sup> parmi les options thérapeutiques en cas d'impossibilité d'accès aux anticorps monoclonaux et aux antiviraux.

Par ailleurs, il n'a pas été constaté d'augmentation du volume des ventes des spécialités à base de fluvoxamine.

Compte tenu de tous les éléments détaillés ci-dessus et comme les auteurs des différentes études observationnelles et interventionnelles réalisées l'ont mentionné, l'ANSM souligne que seules de larges études cliniques randomisées comparatives intégrant les dernières évolutions dans la prise en charge de la population cible, en double aveugle comportant des critères d'évaluation robustes, standardisés et reconnus (par exemple : nombre d'hospitalisations ou décès dans les 28 jours), sur la base d'une méthodologie adaptée et comportant un recueil plus important de données de tolérance,

pourraient permettre de conclure à la possible utilisation de la fluvoxamine dans le contexte de la maladie COVID-19.

Comme pour toute molécule évaluée dans le cadre de la prise en charge de la COVID-19, l'impossibilité à ce jour d'élaborer un CPC pourra être révisée par l'ANSM à tout moment, dès lors que des résultats d'études cliniques seraient susceptibles, en tenant compte d'une évolution de la prise en charge standard selon la population cible, de modifier le constat sur le niveau de démonstration. Il est attendu que si de telles données provenant des études actuellement en cours étaient disponibles, les recommandations thérapeutiques nationales et internationales traduisant un consensus scientifique seraient susceptibles d'évoluer.

Enfin, je vous précise que ce courrier sera publié sur le site de l'ANSM.

Je vous prie d'agréer, Messieurs, l'expression de ma considération distinguée.

## Références bibliographiques

1. Kornhuber J, Hoertel N, Gulbins E. The acid sphingomyelinase/ceramide system in COVID-19. *Mol Psychiatry*. Published online October 4, 2021. doi:10.1038/s41380-021-01309-5
2. Zimniak M, Kirschner L, Hilpert H, et al. The serotonin reuptake inhibitor Fluoxetine inhibits SARSCoV-2 in human lung tissue. *Sci Rep*. 2021;11(1):5890. doi:10.1038/s41598-021-85049-0
3. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/ stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(9):977-984. Disponible au lien : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803785>
4. Rosen DA, Seki SM, Fernandez-Castaneda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019;11(478). Disponible au lien : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30728287>.
5. Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(2):b050. doi:10.1093/ofid/ofab050
6. Oskotsky T, Marić I, Tang A, et al. Mortality risk among patients with COVID-19 prescribed selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2133090. doi:10.1001/jamanetworkopen. 2021.33090
7. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, et al; AP-HP/Universities/INSERM COVID-19 Research Collaboration and AP-HP COVID CDR Initiative. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry*. Published online February 4, 2021
8. Calusic M, Marcec R, Luksa L, Jurkovic, I, Kovac N, Mihaljevic S, Likic R. Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: An open label, prospective cohort trial with matched controls. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;1–9
9. Diez-Quevedo C, Iglesias-González M, Giralt-López M, et al. Mental disorders, psychopharmacological treatments, and mortality in 2150 COVID-19 Spanish inpatients. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;143(6):526-534. doi:10.1111/acps.1330
10. Clelland CL, Ramiah K, Steinberg L, Clelland JD. Analysis of the impact of antidepressants and other medications on COVID-19 infection risk in a chronic psychiatric in-patient cohort. *BJPsych Open*. 2021;8(1):e6. doi:10.1192/bjo.2021.1053
11. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292-2300. doi:10.1001/jama. 2020.22760
12. <https://rethinkingclinicaltrials.org/news/august-20-2021-fluvoxamine-for-early-treatment-of-covid-19-the-stop-covid-clinical-trials-eric-lenze-md/>
13. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Medeiros-Silva DC. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: the TOGETHER randomized platform clinical trial. *Lancet Glob Health*. 2022 Jan;10(1):e42-e51
14. Recommandation locale de l'Université Johns Hopkins  
[https://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub?cmd=repview&type=479-1225&name=30\\_538747\\_PDF](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub?cmd=repview&type=479-1225&name=30_538747_PDF)
15. Recommandation locale de l'Université Waterloo  
[https://covid19-sciencetable.ca/wp-content/uploads/2022/01/Fluvoxamine-What-prescribers-and-pharmacists-need-to-know\\_20220112-1.pdf](https://covid19-sciencetable.ca/wp-content/uploads/2022/01/Fluvoxamine-What-prescribers-and-pharmacists-need-to-know_20220112-1.pdf)
16. Recommandation locale de l'Université de Washington  
[https://covid19.bjc.org/Portals/0/PDF%20Documents/Clinical%20Resources/BJC\\_COVID-19\\_Treatment\\_Guidance\\_Final\\_1.pdf?ver=Ik2wlZrR\\_T62\\_7WN0ac57A%3D%3D](https://covid19.bjc.org/Portals/0/PDF%20Documents/Clinical%20Resources/BJC_COVID-19_Treatment_Guidance_Final_1.pdf?ver=Ik2wlZrR_T62_7WN0ac57A%3D%3D)

## Annexe

**Tableau des essais cliniques répertoriés dans la base Eudract et sur clinicaltrials.gov**

	<i>Statut</i>	<i>Pays concernés</i>	
<b>Fluvoxamine et COVID 19</b>			
Essais actifs en Europe (source EudraCT)			
2020-002299-11 : A randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive-design study to assess the safety and efficacy of daily 200 mg fluvoxamine as add-on therapy to standard of care in moderate severity COVID-19	autorisé le 17/09/20	Hongrie	Objectif 100 patients
Essais hors Europe (source Clinical Trials)			
<b>Fluvoxamine seule</b>			
A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Fluvoxamine for Symptomatic Individuals With COVID-19 Infection (Stop Covid)	finalisé	Etats-Unis	Résultats publiés. N=152 [12]
Fluvoxamine for Early Treatment of Covid-19 (Stop Covid 2)	finalisé	Etats-Unis, Canada	Etude randomisée Fluvoxamine vs Placebo, objectif 683 inclusions, non publiée
Fluvoxamine for Adults With Mild to Moderate COVID-19	suspendu par le promoteur	Corée du Sud	Pas d'information sur le motif de la suspension
<b>Essais multi-cohortes incluant un bras avec Fluvoxamine</b>			
Repurposed Approved and Under Development Therapies for Patients With Early-Onset COVID-19 and Mild Symptoms (TOGETHER)	en cours de recrutement (depuis 01/2021)	Brésil	Résultats préliminaires publiés. N= 1497 [13]
Randomized-controlled Trial of the Effectiveness of COVID-19 Early Treatment in Community	en cours de recrutement (depuis 10/2021)	Thaïlande	
ACTIV-6: COVID-19 Study of Repurposed Medications	en cours de recrutement (depuis 06/2021)	Etats-Unis	Les centres investigateurs pour ces essais sont répartis sur la plupart des états américains
COVID-OUT: Early Outpatient Treatment for SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)	en cours de recrutement (depuis 01/2021)	Etats-Unis	
<b>Fluoxetine et COVID 19</b>			
Essais actifs en Europe (source EudraCT)			
Aucun essai répertorié sur la base EudraCT			
Essais hors Europe (source Clinical Trials)			
Fluoxetine to Reduce Intubation and Death After COVID19 Infection	en cours de recrutement (depuis 05/2020)	Etats-Unis	Etude initiée en mai 2020, objectifs 2000 pts, un seul centre investigateur déclaré sur ct.gov
Fluoxetine to Reduce Hospitalization From COVID-19 Infection (FloR COVID-19)	abandon par le promoteur	Etats-Unis	Motif de l'abandon saisi par le promoteur sur ct.gov : "Study timeline is not feasible"