



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



Revue Générale

Stratégies thérapeutiques dans le COVID -19 : revue de la littérature

Therapeutic strategies in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review

N.Z.LAZLI^{a,b}, L.KHEDDOUCI^{a,b}, F.SEBHI^b,
M. GHERNAOUT^c, K. MANSOURI^b, R. DJIDJIK^c

^aLaboratoire de pharmacologie, département de pharmacie, faculté de médecine d'Alger

^bService d'Immunologie médicale, CHU Issad Hassani, Béni-Messous

^cService de pneumologie, phtisiologie et d'allergologie, EPH de Rouiba

Article reçu le 27-05-2020 ; accepté le 27-05-2020

MOTS CLÉS

COVID-19 ; thérapeutique ; antiviraux ; immunomodulateurs ; anti-inflammatoires ; anticoagulants.

Résumé

L'épidémie du syndrome respiratoire aigu du coronavirus 2 continue de faire des ravages de par le monde, cette maladie peut se manifester par un large spectre de symptômes, des plus légers à la défaillance respiratoire sévère nécessitant une hospitalisation en soins intensifs. Pour faire face à cette situation, les soignants ne disposent d'aucun traitement spécifique, les médicaments utilisés actuellement sont issus d'un repositionnement de molécules déjà connues, ayant démontré leur activité antivirale *in vitro*, mais n'ayant pas encore apporté la preuve de leur efficacité et innocuité avec des résultats d'essais cliniques rigoureusement menés comme c'est le cas de la chloroquine et l'hydroxychloroquine. De plus la maladie présente, une phase immunologique redoutable pouvant se manifester par le syndrome de relargage des cytokines, qu'il convient de prévenir, sa prise en charge fait appel à des médicaments immunomodulateurs et anti-inflammatoires comme le tocilizumab. Tout en assurant la prévention des complications type : hypercoagulabilité et fibrose pulmonaire. Cette revue de littérature a pour objectif d'expliquer le rationnel de l'utilisation de ces traitements et de fournir les principales modalités de leur maniement.

© 2020 Revue Algérienne d'Allergologie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

COVID-19; therapeutic;
antiviral;
immunomodulatory;
anti-inflammatory;
anticoagulant.

Abstract

The acute respiratory syndrome coronavirus 2 outbreak continues to wreak havoc around the world; this disease can be manifested by a wide spectrum of symptoms, from mild form to severe respiratory failure requiring hospitalization in intensive care units. To deal with this situation, caregivers do not have any specific treatment, the drugs currently used arise from a repositioning of already known molecules, having demonstrated their antiviral activity *in vitro*, but without proof of their efficacy and safety arising from rigorously conducted clinical trials as is the case of chloroquine and hydroxychloroquine. In addition, the disease presents a dreadful immunological phase which can manifest itself by the cytokine release syndrome that should be prevented, its management requires immunomodulatory and anti-inflammatory drugs such as tocilizumab. In addition, prevention of complications such as hypercoagulability and pulmonary fibrosis should be implemented. The purpose of this literature review is to explain the rationale for the use of these treatments and to provide the main terms of their handling.

© 2020 Revue Algérienne d'Allergologie. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : lazlibouchene@gmail.com

Introduction :

L'actuelle pandémie de coronavirus s'est propagée sur la terre entière à une vitesse ahurissante depuis décembre 2019, l'agent causal étant un nouveau *Betacoronavirus*, similaire au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-1), et celui du syndrome respiratoire du Moyen Orient (MERS-CoV).

Le génome du SRAS-CoV-2 a été rapidement séquencé afin de permettre le diagnostic, le suivi épidémiologique et le développement de thérapie préventive ou curative.

Les manifestations cliniques de cette maladie sont très polymorphes, la fièvre est quasi-constamment présente, suivie par la toux, dyspnée, fatigue et myalgies selon un ordre décroissant de fréquence. Des images très caractéristiques de pneumonie interstitielle à l'examen tomodensitométrique thoracique sont décrites.

Il y a un besoin urgent de stratégies thérapeutiques efficaces contre ce virus, à défaut de vaccins ou de médicaments antiviraux rigoureusement approuvés, grâce à des essais cliniques contrôlés dans cette maladie, les traitements actuellement proposés ne sont justifiés que par des études éparpillées, et selon des modalités parfois arbitraires s'inspirant de l'expérience acquise avec ces médicaments dans d'autres maladies, notamment dans le MERS-CoV et le SARS-CoV-1.

Cette revue de littérature a pour objectif de recenser les médicaments les plus prometteurs dans la lutte contre le COVID-19, issus du repositionnement de molécules déjà utilisées dans d'autres pathologies en étayant leur mécanisme d'action anti SRAS-CoV et les modalités de leur utilisation en pratique clinique.

Aspects physiopathologiques :

Le SARS-CoV2 est un virus enveloppé, à ARN monocaténaire. Il pénètre les cellules hôtes par le biais de sa protéine de surface (S) qui se fixe sur le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) au niveau des voies aériennes.

Le virus va ensuite utiliser les ressources des cellules hôtes : récepteurs et endosomes afin de s'y introduire. La sérine protéase transmembranaire de type 2 (TMPRSS2) est une enzyme qui facilite l'entrée cellulaire du virus via la protéine S.

Le virus pénètre ensuite dans la cellule par un mécanisme d'endocytose dans lequel le pH vésiculaire joue un rôle clé. Un élément essentiel dans la régulation de l'endocytose est le: AP2-associated-protein kinase 1 (AAK1).

Une fois à l'intérieur de la cellule, les protéines virales sont synthétisées, lesquelles codent pour le complexe réplique-transcriptase. Le virus va donc synthétiser l'ARN via son ARN-polymérase ARN-dépendante. Une autre enzyme

soient définis par des essais cliniques contrôlés, la chloroquine phosphate est administrée à raison de 500 mg par voie orale toutes les 12 à 24 h pendant 5 à 10 jours, une réduction de la dose de 50% est préconisée si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, elle doit être utilisée avec précautions en cas d'insuffisance hépatique. (2)

A partir des doses utilisées avec la chloroquine des prédictions ont été faites par des études de modélisation pharmacocinétique basée sur la pharmacologie (BPPK) pour l'hydroxychloroquine, plusieurs schémas posologiques sont proposés, sachant que le temps de demi-vie plasmatique des deux molécules avoisine les 40 jours, les traitements, même de courte durée, assureraient une couverture thérapeutique au long cours. (10)

L'hydroxychloroquine est administrée à raison de :

- 400 mg, par voie orale, toutes les 12 heures le premier jour puis 200 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant 4 jours ;
- Ou, 400 mg per os, tous les jours pendant 5 jours ;
- Ou, 200 mg par voie orale 3 fois par jour pendant 10 jours.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisances hépatique ou rénale. (12)

Toutefois, il convient d'être vigilant quant à la sécurité d'emploi de la chloroquine/hydroxychloroquine, notamment en termes de toxicité cardiaque (monitoring de l'intervalle QT) et de vérifier la présence de comédications allongeant l'intervalle QT (antiémétiques, macrolides, quinolones, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipsychotiques). (13)

Azithromycine :

Antibiotique avec quelques effets antiviraux, des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires incluant un effet sur les cytokines. Ces effets, en plus de son effet antibactérien, sont exploités pour le traitement d'infections respiratoires comme la grippe ou dans certaines pathologies respiratoires comme thérapie adjuvante. (14-16)

L'association: HCQ/azithromycine, évaluée dans une étude française, a donné des résultats satisfaisants sur la clairance virologique, mais l'étude est controversée sur le plan méthodologique, du fait notamment, du faible nombre de patients (n=6) chez qui l'association a été évaluée. Cette étude a été l'amorce de nouveaux essais, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et /ou la tolérance de l'association. (17)

L'azithromycine est utilisée dans le COVID-19 aux stades légers, modérés à sévères à raison de 500 mg le premier jour puis 250 mg du deuxième au cinquième jour, seule ou en association avec l'hydroxychloroquine. L'antibiotique ayant un

potentiel torsadogène, au même titre que l'antipaludéen, la prudence reste de mise lors de cette association. (12)

Umifenovir (Inhibition de la fusion) :

C'est un médicament commercialisé en Russie et en Chine dans le traitement et la prophylaxie de l'influenza. Il possède un large spectre d'activité sur divers virus à ADN et ARN enveloppés, comme les coronavirus, ou non, et trouve son intérêt dans le COVID-19, sur la base de données limitées *in vitro*.

C'est le plus prometteur des médicaments antiviraux de repositionnement et des essais sont en cours dans le traitement et la prophylaxie du COVID-19. Il agirait sur l'interaction protéine S/ECA2 bloquant ainsi la fusion membranaire de l'enveloppe virale. Il posséderait également une activité virucide directe, ce qui explique son large champ d'action.

Au cours des essais cliniques sur des patients chinois, l'umifenovir a été administré seul ou associé au lopinavir/ritonavir.

Les doses recommandées en Chine dans le traitement du COVID-19 sont de 600 mg/jour sans dépasser dix jours. Tandis que dans les essais cliniques réalisés ou en cours, la posologie était similaire mais la durée pouvait dépasser les dix jours.

Sur le plan de l'innocuité, il peut entraîner des réactions allergiques, une augmentation des transaminases et des troubles digestifs. Du fait qu'il soit métabolisé par le CYP3A4, toute association avec un inducteur ou un inhibiteur de ce cytochrome, devrait faire l'objet d'une surveillance accrue. (12)

Camostat mesylate (Inhibiteur de la pénétration dans la cellule hôte):

Il s'agit d'un médicament commercialisé au Japon dans la pancréatite chronique et le reflux œsophagien post-opératoire.

C'est un inhibiteur de synthèse de la TMPRSS2, empêchant la pénétration du virus dans la cellule hôte. Actuellement, il n'y a pas de données cliniques quant à son intérêt dans la réduction de la propagation des CoVs. (18)

Les effets indésirables rencontrés dans le traitement de la pancréatite sont les suivants : anaphylaxie, thrombocytopénie, hyperkaliémie et troubles hépatiques. (19)

Antirétroviraux inhibiteurs des protéases : Inhibition de la 3-chymotrypsine-like protéase:

Le lopinavir et le ritonavir, en association dans l'HIV, sont évalués également ensemble dans le contexte du COVID, mais aussi avec d'autres antiviraux.

Ils ont démontré une activité *in vitro* contre le SARS CoV-2 sur cellules Vero E6 via l'inhibition d'une enzyme : la 3-chymotrypsine-like protéase. La posologie de cette association fixe dans plusieurs essais était la même, soit 400mg/100mg deux fois/jour. La durée n'excédait pas les dix jours.

A cette association, révélée infructueuse seule, ont été ajoutés d'autres antiviraux: umifenovir (200 mg toutes les 8h), interféron α (5Millions U deux fois/j en nébulisation) avec ou sans la ribavirine ou encore avec l'hydroxychloroquine. Les études sont en cours afin d'établir une preuve de leur efficacité.

Une des raisons de l'inefficacité potentielle du ritonavir-lopinavir dans le traitement du COVID-19 serait les différences entre la protéase du HIV et celle du coronavirus.

Des modèles cellulaires *in vitro* n'ont démontré l'activité du **darunavir** contre le SARS-CoV-2 qu'à de fortes concentrations.

L'**atazanavir** a été évalué seul ou associé au ritonavir et a démontré une activité sur le SARS-CoV-2 à partir de cellules Vero E6 et de cellules pulmonaires épithéliales.

Le **nelfinavir**, **saquinavir** et **tipranavir** présentent quant à eux une activité sur cellules Vero E6. Ces derniers, avec l'atazanavir, n'ont pas révélé d'intérêt réel dans le traitement contre le SARS CoV-2.

Les inhibiteurs des protéases présentent une hépatotoxicité, des troubles du métabolisme glucidique et lipidique et des effets cardiovasculaires. Ils présentent de nombreuses précautions d'emploi. Ce sont, de plus, des substrats et inhibiteurs du CYP3A4 et des substrats de la glycoprotéine-P et l'on s'attend donc à bon nombre d'interactions médicamenteuses significatives. (12,19)

Favipiravir, remdesivir, ribavirine (Inhibiteurs de l'ARN polymérase virale ARN-dépendante):

Le **favipiravir** est un antiviral commercialisé au Japon et en Chine dans le traitement de la grippe. Il s'agit d'une prodrogue du favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate. Ce dernier inhibe l'ARN polymérase, stoppant ainsi la réplication virale. La plupart des données précliniques proviennent de leur activité vis-à-vis du virus de la grippe ainsi que le virus Ebola; il n'empêche que la molécule a démontré une large activité sur plusieurs virus à ARN.

Par ailleurs, de fortes posologies sont préconisées dans la maladie (6000 mg à J1 puis 1200mg jusqu'à J10). Cependant, les essais en cours ont testé des posologies plus faibles (1600 ou 1800 mg 2 fois/j à J1 puis 600 ou 800 mg 2fois/j jusqu'à J10 ou J14).

Il présenterait peu d'effets indésirables et serait bien toléré avec principalement une hyper-

uricémie et une élévation des transaminases. En outre, il est tératogène donc doit être évité en cas de grossesse. (12,19)

La première utilisation en clinique du **remdesivir** fut reliée à l'infection à Ebola. N'étant pas approuvé aux USA, il bénéficie quand même d'une *FDA Emergency Use authorization*, réservé aux patients suspectés ou confirmés de COVID-19, hospitalisés pour une forme sévère, définie par une $SpO_2 \leq 94\%$.

Comme pour le favipiravir, il s'agit d'une prodrogue dont le métabolisme va donner un analogue actif le : C- adénosine triphosphate, inhibiteur de la polymérase virale.

Il présente l'avantage d'avoir un large spectre et une puissante activité anti-virale contre les filovirus (Ebola) et divers CoVs incluant le SARS-CoV-2. Plusieurs cas ont rapporté des résultats satisfaisants dans le traitement du COVID-19 aux posologies de 200 mg par perfusion IV à J1 puis 100 mg IV de J2 à J5 voire J10 selon le cas.

Sur le plan de l'innocuité, une élévation réversible des transaminases peut être rencontrée, ainsi que des réactions liées à la perfusion. (12, 19,20)

La **ribavirine** a démontré une activité contre les virus CoVs, suggérant un rôle important dans le traitement contre le SARS-CoV-2. Néanmoins, cette activité antivirale contre le SARS-CoV serait limitée et nécessiterait de fortes concentrations pour inhiber la réplication virale et l'association à d'autres thérapies, comme l'interféron dans les essais pour le traitement du MERS. L'expulsion de la molécule par l'exonucléase de ces virus, est le mécanisme invoqué pour expliquer cette relative inefficacité. (12)

Outre des essais cliniques non concluants, une toxicité hématologique (anémie, hémolyse, thrombopénie), et hépatique ont été notifiées. (19)

Baloxavirmarboxil (Inhibition de l'activité endonucléase de la polymérase) :

Cet antiviral autorisé par la FDA dans le traitement de la grippe possède un mécanisme d'action original différent de celui des antigrippaux classiques, en inhibant l'activité endonucléase de la polymérase virale. La posologie retrouvée dans les essais : 80 mg à J1, J4 et J7.

Sur le plan de l'innocuité, la molécule peut être à l'origine d'anaphylaxie et d'angioedème.

Ce qui est marquant dans les interactions médicamenteuses avec la molécule, c'est la diminution de son absorption, en association avec des produits contenant des cations polyvalents. (12)

Oseltamivir /zanamivir (Inhibiteurs de la libération des virions) :

Les inhibiteurs de la neuranimidase tels que l'oseltamivir, indiqués dans la grippe, s'opposent à

la libération des nouveaux virus à partir des cellules infectées.

Actuellement il n'y a pas de preuve de l'efficacité de cette classe dans le COVID-19. (12)

Autres antiviraux :

Nitazoxanide est un anti-protazoaire qui s'est avéré actif sur un large éventail de virus en plus des coronavirus.

La **niclosamide** anthelminthique avec un large spectre d'effets antiviraux, des résultats *in vitro* révèlent une inhibition de la réplication et de la synthèse d'antigènes du SARS-CoV.

La **chlorpromazine**, un neuroleptique doué de propriétés antivirales, est en cours d'évaluation dans la diminution de l'évolution défavorable de l'infection COVID-19 chez des patients oxygène-requérants sans nécessité de soins en réanimation, mais aussi pour réduire la contagiosité du SARS-CoV-2.

Le **Sirolimus** est un immunosuppresseur inhibiteur de la protéine mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), une protéine impliquée dans la réplication de divers virus, dont le coronavirus ; un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a été lancé pour évaluer son utilisation chez les patients hospitalisés avec COVID-19. (21)

L'**ivermectine**, un antiparasitaire bien connu, a montré des effets antiviraux, *in vitro*, mais à des concentrations beaucoup plus élevées que celles retrouvées dans le sang lors de son utilisation habituelle. (12)

Agents immunomodulateurs ou anti-cytokines :

Les anticorps monoclonaux dirigés contre les cytokines inflammatoires clés ou d'autres aspects de la réponse immunitaire innée représentent une classe potentielle de thérapies adjuvantes dans le traitement du COVID-19. L'IL-6 joue un rôle clé dans le SRC et c'est un indicateur de mauvais pronostic, il peut donc servir de cible de traitement possible du COVID-19. (2, 22)

- **Antagonistes des récepteurs de l'IL-6 :**

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6). Il se lie spécifiquement aux récepteurs de l'IL-6 solubles et liés à la membrane (sIL-6R et mL-6R) et inhibe la transduction du signal médié par ces récepteurs.

Le tocilizumab est approuvé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de l'arthrite juvénile idiopathique systémique et dans le SRC suite à une thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques, et semble aussi avoir un rôle dans le traitement de la maladie de Castleman et la maladie de Crohn. (2, 23)

Actuellement, certaines études ont démontré l'efficacité du tocilizumab chez les patients en état sévère ou critique. La première étude en Chine a recruté 21 patients atteints de COVID-19 ayant reçu une ou deux doses de tocilizumab (400 mg / dose) en association avec les thérapies standards utilisées, y compris le lopinavir et la méthylprednisolone. La plupart des patients ont connu une amélioration clinique. Sur la base de ces données, le 3 mars 2020, la Commission nationale de la santé de Chine a inclus le tocilizumab dans sa 7^e édition des recommandations de thérapie COVID-19. D'autres autorités ont également approuvé des essais cliniques de phase II/III pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du tocilizumab. (24, 25, 26)

L'utilisation du tocilizumab est recommandée chez les patients ayant des manifestations sévères avec pneumonie et syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), et ceux présentant des niveaux élevés d'IL-6. Pour la première administration de 4 à 8 mg /kg, la dose recommandée est de 400 mg en perfusion d'une durée supérieure à 1 h. Chez les patients dont la réponse est insuffisante lors de la première dose, une dose supplémentaire identique peut être appliquée après 12 h, avec un maximum de 2 doses cumulées sans dépasser 800 mg par prise. (24)

Concernant les données sur l'innocuité, depuis son introduction, le tocilizumab a démontré une bonne efficacité et sécurité dans le traitement de diverses maladies auto-immunes.

Sur la base d'une série d'études cliniques contrôlées randomisées sur le traitement à long terme par le tocilizumab, les effets indésirables suivants doivent être notés : (a) Infections graves. (b) Perforations gastro-intestinales: la plupart des patients qui ont développé des perforations gastro-intestinales prenaient simultanément des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticostéroïdes ou du méthotrexate. (c) Réactions à la perfusion: l'événement le plus fréquemment rapporté pendant la perfusion était l'hypertension, tandis que les événements les plus fréquemment rapportés survenant dans les 24 heures suivant la perfusion étaient des maux de tête et des réactions cutanées. (d) Réactions anaphylactiques: deux à quatre heures après la perfusion de tocilizumab, qui est donc contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la molécule. (e) Perturbations du bilan biologique: tels que une thrombocytopénie, une élévation des enzymes hépatiques et des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL, triglycérides). (25, 27)

Cependant, la possibilité que ces effets indésirables puissent se produire au cours du traitement de courte durée dans le COVID-19, doit être davantage démontrée. Dans l'étude chinoise (ChiCTR2000029765), aucun événement

indésirable n'a été signalé chez l'ensemble des patients traités par le tocilizumab.(28,29)

Le Sarilumab, est un autre antagoniste des récepteurs de l'IL-6 indiqué dans la PR ; il est actuellement étudié dans cinq essais multicentriques basés en Europe et aux États-Unis, pour les patients hospitalisés avec une atteinte sévère par le COVID-19, avec une taille d'échantillon estimée de 1390 une fois terminée. (2,30)

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le Sarilumab au cours des études cliniques sont : neutropénie, augmentation des ALAT, érythème au site d'injection, infections des voies aériennes supérieures et infections des voies urinaires. (31)

- **Antagoniste des récepteurs de l'IL-1 : Anakinra**

L'IL-1 joue également un rôle pivot dans le SRC, et il peut être impliqué dans la pneumonie interstitielle du COVID-19. Le ciblage de l'IL-1 devrait être une approche sûre et efficace pour éviter la ventilation mécanique chez les patients atteints de manifestations modérées à sévères. (32)

Actuellement, aucune preuve d'essais cliniques publiés ne soutient l'efficacité ou l'innocuité de l'anakinra dans le traitement du COVID-19. Trois études multicentriques avec une taille d'échantillon cumulée estimée à 416 patients sont prévues. Différents schémas posologiques sont à l'étude. (12, 33,34)

Toutefois, des résultats préliminaires encourageants sur une série de neuf cas en France ont été publiés, cette étude de validation des principes préliminaires avec des doses empiriques d'anakinra devrait encourager et aider des études prospectives contrôlées de plus grande envergure à confirmer ces résultats et à déterminer la dose de traitement optimale. (35)

Dans les études contrôlées contre placebo menées sur des patients souffrant de PR, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec l'anakinra sont: (a) Infections graves. (b) Affections hématologiques: neutropénie et thrombopénie. (c) Céphalées. (d) Réactions au point d'injection. (e) Augmentation de la cholestérolémie.

L'anakinra ne doit pas être administré aux patients souffrant de neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$), et chez les patients avec hypersensibilité connue à la molécule.

Dans l'étude menée en France, les données sur l'innocuité ont montré que l'utilisation de l'anakinra était sûre avec une légère augmentation transitoire des taux de transaminases et de triglycérides chez les patients de l'étude. (36)

- **Inhibiteurs de Janus kinase (JAK)**

Le SARS-CoV-2, utilise le récepteur de l'ACE2 pour pénétrer dans les cellules des voies respiratoires. L'endocytose virale est médiée par plusieurs facteurs, dont la clathrine, le complexe de la protéine-2 adaptatrice (AP-2) et la protéine kinase-1 associée à l'AP-2 (AAK1). Ces enzymes participent à la transduction des signaux intracellulaires des cytokines et des facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire. (37)

Le baricitinib est indiqué dans le traitement de la PR, la myélofibrose et la dermatite atopique. Il agit par blocage de l'AAK1 en empêchant la liaison du virus à l'épithélium alvéolaire. Une étude publiée dans « The Lancet » a suggéré que ce médicament pourrait limiter le SRC et présenter une alternative thérapeutique supplémentaire pour le traitement du COVID-19, en dose unique journalière (2 ou 4 mg) pendant 7 à 14 jours. Un essai clinique de phase II non randomisé a récemment commencé afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du baricitinib. (12,38)

Dans les essais de phase II/III sur la dermatite atopique, le baricitinib avait un bon profil d'innocuité: les céphalées, la rhinopharyngite et l'augmentation des taux de CPK étaient les événements indésirables, les plus courants. L'incidence accrue de maladies infectieuses a été signalée dans les essais pour la PR. (39) Des résultats préliminaires encourageants d'une étude pilote sur l'efficacité et l'innocuité du traitement par le baricitinib chez 12 patients atteints de pneumonie modérée au COVID-19 ont été publiés: aucune infection, ni manifestations cardiovasculaires ou hématologiques n'ont été signalées pendant la courte durée de traitement.(38)

Le **sunitinib**, le **fedratinib**, l'**erlotinib** et le **ruxolitinib**, sont aussi des inhibiteurs sélectifs de JAK, pouvant être potentiellement efficaces contre le SARS-CoV-2 pour réduire l'inflammation et les taux élevés de cytokines, et empêcher l'endocytose virale. (37)

Parmi tous ces inhibiteurs de JAK, le baricitinib semble être un candidat particulier du fait de sa forte affinité pour les AAK-1, ses propriétés anti-inflammatoires, ses propriétés pharmacocinétiques avantageuses (faible liaison aux protéines plasmatiques et faible interaction avec les enzymes du CYP) donc il existe une possibilité de l'associer avec les médicaments antiviraux (lopinavir ou ritonavir et remdesivir) actuellement utilisés dans l'épidémie de COVID-19. (40)

- **Autres:**

Le **camrelizumab** un anticorps monoclonal inhibiteur du point de contrôle PD-1, qui a récemment reçu une approbation conditionnelle en Chine pour le traitement du lymphome

hodgkinien classique en rechute ou réfractaire, est évalué dans une étude de phase II impliquant des patients infectés par le SRAS-CoV-2. Le PD-1 et son ligand (PD-L1) sont des médiateurs clés dans la déplétion des lymphocytes T chez les patients atteints de septicémie. Des études précliniques ont démontré que le blocage de PD-1 ou PD-L1 peut prévenir la mort des lymphocytes T, réguler la production des cytokines et réduire le dysfonctionnement organique.(41)

Le bevacizumab, médicament anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), est indiqué dans le traitement de nombreux cancers. Le VEGF a un rôle clé dans l'angiogenèse mais également dans les lésions pulmonaires aiguës et le SDRA. Sur cette base, deux essais cliniques évaluent actuellement l'efficacité et l'innocuité du bevacizumab chez les patients atteints de COVID-19. (39)

L'adalimumab, un médicament anti-TNF a été suggéré comme une option de traitement possible dans le COVID-19 du fait que la production accrue de TNF pourrait faciliter l'infection virale et causer des dommages aux organes. Un essai randomisé contrôlé étudiant l'adalimumab dans le traitement du COVID-19 a récemment été enregistré (ChiCTR2000030089). (42)

D'autres anticorps monoclonaux ou agents immunomodulateurs dans les essais cliniques en Chine ou disponibles pour un accès élargi aux États-Unis incluent le **figolimod**(immunomodulateur approuvé pour la sclérose en plaques; NCT04280588) et l'**éculizumab**(inhibiteur de la partie terminale de la cascade du complément impliquée dans la réponse inflammatoire; NCT04288713).(2)

Le traitement par les immunoglobulines :

La réponse humorale médiée par les anticorps est un outil important pour prévenir ou traiter les infections virales. Dans les épidémies passées, l'immunisation passive a été utilisée avec succès pour traiter les infections. Certains sous-ensembles d'anticorps réduisent la charge virale en se liant aux épitopes de la surface externe des particules virales (anticorps neutralisants), bloquant ainsi l'entrée du virus dans les cellules et la réplication virale. Le plasma convalescent ou immunoglobulines hyperimmunes se sont révélés utiles dans plusieurs infections virales, telles que le MERS, le SARS et les infections virales au Chikungunya, Ebola et Zika. (42)

La première série de cas non contrôlée de 5 patients avec atteinte grave de COVID-19 traités avec du plasma convalescent en Chine a été publiée. Les patients ont reçu 2 transfusions de plasma convalescent COVID-19 (contenant des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 avec des titres de dilution de 80 à 480 selon le donneur) avec la poursuite du traitement par la méthylprednisolone et divers traitements antiviraux. La

perfusion de plasma convalescent chez ces patients a entraîné une amélioration clinique. (12) Néanmoins, plusieurs problèmes sont liés à cette thérapie : (a) Les difficultés logistiques concernant la collecte, la production, le stockage et l'utilisation du plasma convalescent. (b) Les risques potentiels associés cette thérapie (par exemple, transmission accidentelle d'autres agents infectieux, réactions allergiques, complications thrombotiques, surcharge circulatoire associée à la transfusion, lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion). (c) Le manque d'études de haute qualité et la nécessité d'une sélection adéquate des donneurs avec des titres d'anticorps neutralisants élevés.(42)

Les corticoïdes :

Le COVID-19 peut provoquer des manifestations cliniques allant de la pneumonie asymptomatique légère au SDRA, choc septique voire au syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples (SDOM). (43)

L'utilisation des corticostéroïdes dans le traitement du COVID-19 est justifiée par ses puissantes propriétés anti-inflammatoires et antifibrotiques; leur utilisation peut empêcher une réponse cytokinique prolongée et peut accélérer la résolution de l'inflammation pulmonaire et systémique dans la pneumonie. (12)

Par ailleurs, l'immunosuppression des corticostéroïdes a été proposée comme option de traitement du SRC ainsi que l'état hyper-inflammatoire qui est un facteur contribuant à la mortalité associée au COVID-19. Ils peuvent également améliorer la réponse immunitaire dérégulée causée par la septicémie. (12)

Cependant, des études observationnelles chez les patients atteints du SRAS, du MERS et de la grippe n'ont signalé aucune amélioration de la survie suite à l'utilisation des corticoïdes, mais ont démontré une association avec une clairance virale retardée et des taux élevés de complications dont l'hyperglycémie, la psychose et la nécrose vasculaire.(2,43)

Les données d'une étude observationnelle non contrôlée récemment menée en Chine sur 201 patients atteints de COVID-19 avec SDRA, suggèrent un bénéfice thérapeutique possible avec une diminution du risque de mortalité de la méthylprednisolone chez les patients atteints d'un SDRA par le COVID-19. (44)

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé de ne pas administrer systématiquement des corticostéroïdes systémiques aux patients atteints de COVID-19. Néanmoins, une déclaration du consensus de la « *Chinese Thoracic Society* » recommande l'utilisation de corticostéroïdes prudemment, idéalement dans le contexte d'un essai contrôlé randomisé, avec des schémas thérapeutiques

incluant la méthylprednisolone à 40-80 mg IV par jour pendant 3 à 6 jours.(12,43)

Autres médicaments protecteurs:

La **colchicine** exerce de larges effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, qui pourraient combattre l'état d'hyper-inflammation du COVID-19, elle aurait également des effets potentiels dans la prévention des complications cardiaques de l'infection.

La **vitamine C**, est un anti- oxydant et le cofacteur de nombreuses réactions physiologiques, elle renforce les défenses contre les infections et protège du stress oxydatif qu'une infection engendre, de plus l'infection peut diminuer la concentration en vitamine C dans l'organisme.

Les **Statines**, en plus de leur effet normolipémiant, ont des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, qui pourraient prévenir les lésions pulmonaires aiguës. (12)

Les anticoagulants :

Dans le COVID 19, il y a de plus en plus de preuves que les patients avec une forme sévère développent un état d'hypercoagulabilité, qui a été associé à un mauvais pronostic: défaillance respiratoire progressive, détresse respiratoire aiguë et mort.

Les anomalies de la coagulation observées chez ces patients comprennent la CIVD, la thromboembolie veineuse, un taux élevé de D-dimères et de fibrinogène, des thromboses micro et macro vasculaires.

L'anticoagulation précoce chez les patients avec infection COVID 19 sévère, peut réduire le risque de complications thrombotiques et améliorer l'évolution clinique.

Un effet additionnel des héparines est leur effet anti-inflammatoire.

Une étude rétrospective chinoise suggère que des doses prophylactiques d'HBPM ou d'héparine non fractionnée pourraient réduire la mortalité chez des patients avec COVID 19 sévère ou patient présentant un taux de D-dimères supérieur à 6 fois la valeur normale.

Un essai clinique ouvert est en cours pour évaluer les doses, prophylactique ou thérapeutique, chez les adultes hospitalisés avec une infection sévère à COVID 19.

La société internationale de thrombose et d'hémostase recommande l'administration systématique d'HBPM à doses prophylactiques chez tous les patients hospitalisés pour infection COVID-19, à l'exception de ceux présentant une contre-indication (saignement actif, taux de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/L$, taux de fibrinogène inférieur à 0,5 g/L).

Certains cliniciens préconisent même l'utilisation de doses curatives d'HBPM étant donné que des complications thrombotiques continuent à

survenir alors que la prescription d'HBPM à doses prophylactiques a été instaurée.

Le saignement semble peu fréquent dans le COVID 19, toutefois les facteurs de risques de saignement doivent être pris en compte et la balance risque de thrombose/ risque de saignement devra être évaluée individuellement chez chaque patient avant l'instauration du traitement.(12)

Conclusion

La prise en charge thérapeutique du COVID-19 continue à évoluer en fonction des connaissances acquises graduellement sur la physiopathologie et l'histoire naturelle de la maladie, des stratégies thérapeutiques ont été adoptées rapidement pour faire face à l'afflux de patients, malgré le manque de preuves d'efficacité et d'innocuité, ce qui va à l'encontre du paradigme du « *Evidence based medicine* », dans tous les cas, les conséquences de ces interventions, devraient être évaluées rétrospectivement, afin d'en tirer le maximum d'enseignements, car « ce qui ne nous tue pas nous rend plus forts ».....mais pour ceux qui ne baissent pas les bras.

Déclaration d'intérêts

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

Références bibliographiques

1. Liozon E. Hydroxychloroquine (Plaquenil): un vieux médicament au profil toujours très intéressant. Juin 2019. 2019;69(6):587-90.
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA [Internet]. 13 avr 2020 [cité 6 mai 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
3. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat Rev Immunol.mai 2020;20(5):269-70.
4. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Clinical Immunology.juin 2020;215:108448.
5. Rolain J-M, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. International Journal of Antimicrobial Agents.oct 2007;30(4):297-308.
6. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. Clin Drug Investig.oût 2018;38(8):653-71.

7. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. avr 2020;55(4):105932.
8. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 6 mai 2020;phar.2398.
9. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *CellRes*. mars 2020;30(3):269-71.
10. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*. 9 mars 2020;ciaa237.
11. Andreani J, Le Bideau M, Dufлот I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microbial Pathogenesis*. août 2020;145:104228.
12. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ashp.org/COVID-19>
13. C. Samer, F. Curtin, KR Ing-Lorenzini, P. Vetter. Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19: Évaluation pharmacologique [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/hydroxy-chloroquine_et_covid-19.pdf
14. Bermejo-Martin JF, Kelvin DJ, Eiros JM, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Macrolides for the treatment of severe respiratory illness caused by novel H1N1 swine influenza viral strains. *J Infect Dev Ctries*. 1 avr 2009;3(03):159-61.
15. Zhang Y, Dai J, Jian H, Lin J. Effects of macrolides on airway microbiome and cytokine of children with bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Microbiol Immunol*. sept 2019;63(9):343-9.
16. Schögler A, Kopf BS, Edwards MR, Johnston SL, Casaulta C, Kieninger E, et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J*. févr 2015;45(2):428-39.
17. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. mars 2020;105949.
18. Uno Y. Camostatmesilate therapy for COVID-19. *Intern Emerg Med* [Internet]. 29 avr 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-020-02345-9>
19. Drug Bank [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/>
20. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 10 avr 2020;NEJMoa2007016.
21. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponiblesur: <https://clinicaltrials.gov>.
22. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *Journal of Clinical Virology*. juin 2020;127:104380.
23. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig* [Internet]. 26 avr 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-020-00917-3>
24. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 29 avr 2020;202005615.
25. Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierio PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. *J Transl Med*. déc 2020;18(1):165, s12967-020-02333-9.
26. Lu C-C, Chen M-Y, Chang Y-L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *Journal of the Chinese Medical Association*. avr 2020;1.
27. Instruction of Tocilizumab [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: https://www.gene.com/download/pdf/actemra_p_rescribing.pdf
28. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 29 avr 2020;202005615.
29. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig* [Internet]. 26 avr 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-020-00917-3>
30. Khan F, Fabbri L, Stewart I, Robinson K, Smyth AR, Jenkins G. A systematic review of Anakinra, Tocilizumab, Sarilumab and Siltuximab for coronavirus-related infections [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 avr [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.23.20076612>
31. Résumé des caractéristiques du produit: sarilumab [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/prod>

uct-information/kevzara-epar-product-information_fr.pdf

32. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 6 mai 2020;annrheumdis-2020-217706.

33. Khan F, Fabbri L, Stewart I, Robinson K, Smyth AR, Jenkins G. A systematic review of Anakinra, Tocilizumab, Sarilumab and Siltuximab for coronavirus-related infections [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 avr [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.23.20076612>

34. KEVZARA: RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_fr.pdf

35. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 6 mai 2020;annrheumdis-2020-217706.

36. Résumé des caractéristiques du produit: Anakinra. [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf

37. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastri E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *Journal of Infection*. avr 2020;S0163445320302280.

38. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? *Br J Pharmacol*. 24 avr 2020;bph.15072.

39. Napolitano M, Fabbrocini G, Patruno C. Potential role of Janus kinase inhibitors in COVID-19. *Journal of the American Academy of Dermatology*. avr 2020;S0190962220307143.

40. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases*. avr 2020;20(4):400-2.

41. Benucci M, Damiani A, Infantino M, Manfredi M, Quartuccio L. Old and new antirheumatic drugs for the treatment of COVID-19. *Joint Bone Spine*. mai 2020;87(3):195-7.

42. Marando M, Tamburello A. Immunoglobulins or convalescent plasma to tackle COVID-19: buying time to save lives – current situation and perspectives. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 28 avr 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/smw.2020.20264>

43. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust* [Internet]. 8 avr 2020 [cité 13 mai 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.5694/mja2.50577>

44. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 13 mars 2020 [cité 13 mai 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>