



Document N°5
07-04-2020

Mise au point Traitement du Covid-19

1- Traitement curatif

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, aucun médicament ou vaccin n'est actuellement efficace et établi pour le traitement ou la prévention du Covid-19 et du syndrome respiratoire aigu sévère dû au SRAS-CoV-2.

Pour le traitement direct du SRAS-CoV-2, il est recommandé :

- **Dans les formes bénignes** : seul un traitement symptomatique est préconisé en notant qu'il est contre-indiqué de prescrire les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, ...) et l'aspirine.
- **Dans les formes graves** :
 - * oxygénothérapie au masque à haute concentration au début des signes de détresse respiratoire ;
 - * recours à la ventilation artificielle par respirateur lorsqu'un SRAS (Syndrome de détresse Respiratoire Aigu Sévère) est installé ;
 - * traitement des différentes défaillances viscérales et des tares ;
 - * traitement antichoc et anti-hypoxémie ;
 - * utilisation rationnelle des antibiotiques pour prévenir les infections secondaires ;
 - * intervention psychologique ;
 - * thérapie de réadaptation.
 - * les traitements préconisés visant le SRAS-CoV-2 sont nombreux mais aucun n'a fait encore sa preuve de manière scientifiquement établie par des essais cliniques respectant les Bonnes Pratiques de la recherche clinique.

Deux types de traitements du Covid-19 sont proposés :

- d'une part un traitement anti viral,
- d'autre part un traitement visant les complications majeures en rapport avec une tempête inflammatoire majeure (réaction excessive du système immunitaire). Par conséquent, l'hypothèse de ciblage de la réponse inflammatoire peut réduire les complications liées au Covid-19 chez les adultes à risque ou présentant des signes de tempête inflammatoire.

Les recommandations sont fondées sur des preuves faibles provenant de cohortes rétrospectives, d'études historiquement contrôlées, de rapports de cas et de séries de cas. Parmi les schémas thérapeutiques préconisés nous citons :

- Lopinavir 400mg + Ritonavir 100mg (2 comprimés PO, deux fois par jour) en combinaison avec l'interféron bêta nébulisé (5 millions d'unités dans l'eau stérile pour administration en aérosol, deux fois par jour). Cette recommandation a été suggérée à

partir des avantages cliniques du lopinavir + ritonavir dans le traitement d'autres infections à Coronavirus (SRAS-CoV 2002) et Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus 2012 (MERS-CoV).

Une étude chinoise publiée le 18 mars portant sur 199 patients atteints du Covid-19 n'a observé aucun bénéfice à utiliser la combinaison lopinavir/ritonavir dans un essai randomisé contrôlé.

- Chloroquine (500 mg PO deux fois par jour) ou hydroxychloroquine pour une utilisation chez les patients plus âgés ou les patients atteints de pathologies sous-jacentes et de symptômes graves. Elle est associée à l'Azithromycine (un macrolide) ou à l'interféron bêta ou au remdesivir (antiviral).

C'est une molécule, substitut de la quinine, découverte dans les années 1940, prescrite comme anti-paludéen, et dans des connectivites (maladies auto-immunes comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, etc.). Elle s'est révélée inhibitrice de virus, comme le SARS, mais essentiellement in vitro et pratiquement pas in vivo. Dans le cas du COVID-19, l'hydroxychloroquine manifeste également un effet inhibiteur in vitro sur la multiplication du virus mais pas encore démontré in vivo. Ces différences pourraient aisément s'expliquer par les propriétés immuno modulatrices et anti inflammatoires bien connues de l'hydroxychloroquine. Sa toxicité est indiscutable, de là, la très grande prudence, compréhensible et légitime, des experts quant à son usage dans cette indication dans l'attente d'études probantes. Les malades pouvant en bénéficier doivent donner leur consentement éclairé. Pour l'instant son usage hors AMM reste compassionnel.

L'INEAS vient d'autoriser le recours à l'hydroxychloroquine associée à l'azythromycine. Deux grandes études sont en cours pour valider ce schéma thérapeutique, l'étude européenne DISCOVERY et l'étude de l'OMS SOLIDARITY, en plus de celles menées par différentes équipes de part le monde.

- Méfloquine (étude russe) : est un anti paludéen qui inhibe la réplication du virus et bloque l'inflammation grâce à son effet immunosuppresseur.

L'association d'un macrolide et de la Pénicilline empêchera la formation d'un syndrome bactérien et viral secondaire.

- Ribavirine et interféron n'ont pas été recommandés comme traitements de première intention en raison du risque d'effets indésirables ; leur utilisation peut être envisagée si le traitement avec le lopinavir, le ritonavir, la chloroquine ou l'hydroxychloroquine sont inefficaces.

Traitements potentiels futurs :

- Remdesivir (GS-5734), un analogue nucléoside en investigation :

Le Remdesivir a été administré à plusieurs centaines de patients atteints d'infections confirmées et graves du SRAS-CoV-2 aux États-Unis, en Europe et au Japon par le biais de programmes d'accès élargi ou d'utilisation humanitaire. Les demandes d'utilisation humanitaire doivent être soumises au fabricant de médicaments (Gilead Science, Inc.) par le médecin traitant.

Un essai clinique évaluant l'efficacité du remdesivir chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2 est actuellement en cours en Chine. Les données de cet essai sont attendues d'ici avril 2020.

Dans les essais précliniques, le remdesivir a démontré une activité antivirale significative contre le SRAS-CoV 2002, MERS-CoV 2012 avec une barrière génétique élevée à la résistance. Il a fait preuve d'efficacité prophylactique et thérapeutique par rapport au SRAS-CoV 2002 dans un modèle de souris.

- Sofosbuvir en combinaison avec la ribavirine :
Les données d'une expérience d'amarrage moléculaire utilisant le modèle de polymérase d'ARN (RdRp) dépendante de l'ARN SRAS-CoV-2 ont permis d'identifier la liaison étroite du sofosbuvir et de la ribavirine au Coronavirus RdRp, suggérant l'efficacité possible du sofosbuvir et de la ribavirine dans le traitement l'infection Covid-19.
- Favipiravir : en l'état actuel, son efficacité et sa sécurité contre le Covid-19 n'ont pas été prouvées d'un point de vue scientifique.
- Corticoïdes : L'OMS recommande actuellement de ne pas utiliser en routine les corticostéroïdes chez les patients atteints du SRAS-CoV-2, car les données disponibles suggèrent que les corticostéroïdes ne sont associés à aucun avantage de survie mais à des effets délétères possibles. Leur utilisation est controversée et doit donc être utilisée avec prudence.
- Colchicine : Des chercheurs canadiens ont lancé lundi 23 mars une étude (Colcorona) visant à tester les effets anti-inflammatoires de la colchicine, sur les risques de complications pulmonaires et de décès liés au Covid-19. Cette étude est le fruit de l'observation de la résistance au virus constatée chez les enfants. Les enfants, a-t-il rappelé, semblent développer peu de symptômes une fois infectés, car ils « ont un mécanisme [de défense] bien...
- Sérums de convalescents
- Anticorps monoclonaux
- Interféron (IFN- α)
- Arbidol, une molécule en mesure d'inhiber la multiplication virale du SRAS-Cov-2.
- Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA) : Des études précliniques ont suggéré que les inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine Aldostérone peuvent augmenter l'expression des ECA2, récepteur fonctionnel du SRAS-CoV-2. En effet, certaines sources ont récemment appelé à l'arrêt d'administration des inhibiteurs de l'ACE à titre prophylactique dans le contexte du Covid-19.
- Une étude menée par l'Université Monash a montré qu'une seule dose de l'Ivermectine pourrait empêcher le virus SRAS-CoV-2 de se multiplier *in vitro*. Le mécanisme d'action reste encore méconnu.
"Nous avons constaté que même une seule dose pourrait essentiellement réduire les ARN viraux en 48 heures et que même à 24 heures il y avait une réduction vraiment significative". Monash Biomedicine Discovery Institute. Kylie Wagstaff.

2- Traitement préventif :

La vaccination :

Le vaccin anti SRAS-Cov-2 n'existe pas encore. Des travaux sont en cours, une trentaine de start-up et entreprises travaillent à la conception d'un vaccin. Un délai de 12 à 18 mois est nécessaire pour avoir ce vaccin.

La vaccination BCG :

Elle semble réduire le nombre de cas signalés de Covid-19 dans un pays. Les pays qui n'ont pas de politiques universelles de vaccination BCG (Italie, Pays-bas, États-Unis) ont été plus durement touchés par rapport aux pays dotés de politiques universelles et de longue date du BCG. La combinaison de la morbidité et de la mortalité réduites fait de la vaccination BCG un nouvel outil potentiel dans la lutte contre le Covid-19. Les tunisiens seraient-ils protégés ? Espérons-le.

Conclusion

En Tunisie, la Cellule Covid-19 au ministère de la santé a décidé d'autoriser le corps médical tunisien à prescrire l'Hydroxychloroquine Plaquenil* (hors AMM), pendant 10 jours, en demandant de faire signer au patient un consentement éclairé. Ce médicament sera associé à l'Azithromycine, pendant 5 jours. D'ailleurs, le ministère de la santé avait pris les devants, au plus haut de la polémique autour de l'hydroxychloroquine, en retirant les stocks existants dans les officines et en réglementant sa prescription par uniquement pour quelques spécialités. L'INEAS a sorti un guide de prescription de ce protocole.

D'un autre côté, l'Institut Pasteur de Tunis a exprimé ses disponibilités pour, d'une part, augmenter sa production de vaccin BCG. Tout cela reste tributaire de l'état d'avancement de la recherche dans ces domaines.

Reste maintenant à attendre ce qui va sortir des recherches cliniques en cours qui, nous l'espérons, seront réalisées dans le cadre du respect de l'éthique et des bonnes pratiques de recherche et avec rigueur scientifique.

Références

- 1- Chloroquine et Hydroxychloroquine dans le traitement du COVID-19. Revue des consensus d'experts, recommandations et perspectives internationales. Version du 25 Mars 2020.
- 2- Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Liying Dong, Shasha Hu, Jianjun Gao. Drug Discoveries & Therapeutics. 2020; 14(1):58-60.
- 3- Manuel de prévention et de traitement du COVID-19. Compilé selon l'expérience clinique. Le premier hôpital affilié, École de médecine de l'Université de Zhejiang.
- 4- COVID-19 Drug Therapy – Potential Options. Tim Smith, PharmD, BCPS and Tony Prosser, PharmD. Clinical Drug Information | Clinical Solutions. Elsevier.
- 5- Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. Thorax 2004;59(3):252–256.
- 6- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research 2020;30:269–271.
- 7- Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, et al. Interferon Alfacon-1 Plus Corticosteroids in Severe Acute Respiratory Syndrome: A Preliminary Study. J Am Med Assoc 2003;290(24):3222–3228.

Noureddine BOUZOUAYA

Membre de la Cellule de Veille Beit Al-Hikma