

# LE POINT SUR LES STRATÉGIES MÉDICAMENTEUSES CONTRE LA COVID-19 : ENTRE ESPOIRS ET DÉCEPTIONS

SCHEEN AJ (1), MOUTSCHEN M (2)

**RÉSUMÉ :** La pandémie COVID-19 a suscité de nombreuses tentatives d'intervention pharmacologique, diverses et variées, pour améliorer le pronostic de l'infection, en particulier chez les patients hospitalisés pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Ces essais ont d'abord fait appel à des médicaments connus, susceptibles d'agir directement sur le virus SARS-CoV-2, en testant divers agents antiviraux déjà utilisés avec un certain succès dans d'autres infections virales. C'est le remdesivir qui a montré les résultats les plus prometteurs. Ensuite, au vu du rôle néfaste attribué à l'orage cytokinique, des médicaments enrayant plus spécifiquement l'action de cytokines pro-inflammatoires (notamment, interleukine-1 et interleukine-6) ont été essayés. L'hydroxychloroquine, éventuellement associée à l'azithromycine, a fait l'objet, un moment, d'un véritable buzz médiatique. Au total, cependant, les espoirs fondés dans tous ces médicaments se sont plutôt mués en déceptions face au SARS-CoV-2 qui présente des particularités insoupçonnées, le rendant résistant à la plupart des médicaments testés. Seules la dexaméthasone et l'hydrocortisone, sans doute par une action anti-inflammatoire non spécifique, ont montré une réduction significative de la mortalité des patients COVID-19 avec SDRA. Dès lors, ces glucocorticoïdes sont maintenant recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé. Une recherche intense est actuellement en cours à l'échelle mondiale pour trouver des combinaisons thérapeutiques ou des médicaments innovants qui pourraient améliorer, de façon incontestable, le pronostic de l'infection COVID-19 aux différents stades de la maladie.

**MOTS-CLÉS :** Antiviraux - Hydroxychloroquine - Immunomodulateur - Recherche clinique - SARS-CoV-2

**PHARMACOLOGICAL THERAPIES AGAINST COVID-19 : STATE OF THE ART, BETWEEN HOPES AND DISAPPOINTMENTS**

**SUMMARY :** The COVID-19 outbreak has raised numerous attempts of diverse pharmacological interventions to improve the prognosis of the infection, especially among hospitalized patients due to an acute respiratory distress syndrome (ARDS). Initially, these interventions used known medications capable to directly target SARS-CoV-2 by investigating several antiviral therapies already applied with some success in other viral infections. Among them remdesivir appears to be the most promising drug against SARS-CoV-2. Then, owing to the deleterious impact of the cytokine storm, medications that more specifically inhibit proinflammatory cytokines (especially interleukin-1 and interleukin-6) were tested. Hydroxychloroquine, sometimes combined with azithromycin, has benefited for a while from a media buzz. However, hopes initially founded in all such drugs turned into disappointments because the specificities of SARS-CoV-2 make this virus resistant to most pharmacological interventions. Only glucocorticoids, dexamethasone and hydrocortisone, were associated with a significant reduction in mortality of patients with ARDS due to COVID-19, most probably via non-specific anti-inflammatory effects. These corticosteroids are currently recommended by the World Health Organisation. An intensive research is ongoing worldwide to find effective combined therapies or innovative drugs which could unequivocally improve the prognosis of COVID-19 at the different stages of the infection.

**KEYWORDS :** Antiviral agents - Clinical research - Hydroxychloroquine - Immunomodulation - SARS-CoV-2

## INTRODUCTION

La pandémie du SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19 a donné lieu à une importante crise sanitaire, en ce début d'année 2020, avec de nombreuses hospitalisations, y compris dans les unités de soins intensifs (USI), et un taux de mortalité élevé, en particulier chez les personnes âgées et les plus fragiles (1). L'évolution vers une forme sévère et potentiellement fatale de COVID-19 dépend non seulement de la réplique virale massive, mais aussi d'une réaction inflammatoire inadaptée de l'hôte contre le virus

SARS-CoV-2, phénomène popularisé sous le vocable d'«orage cytokinique». Dès lors, les stratégies médicamenteuses peuvent cibler non seulement l'infection virale elle-même, mais aussi les réponses immuno-inflammatoires inappropriées. Il y a plusieurs dizaines de médicaments, parmi les plus divers, qui ont été ou sont testés pour tenter d'améliorer le pronostic de la COVID-19, en particulier dans sa forme sévère conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Ils l'ont été ou le sont, soit dans des essais cliniques dûment homologués sur le site officiel «clinicaltrials.gov» ou son équivalent européen, la «European Clinical Trials database» (Eudract), soit de façon moins officielle et, donc, moins contrôlée, en études ouvertes dites «pilotes» («proof-of-concept»), voire même dans des tentatives tout à fait anecdotiques.

Il est évidemment impossible d'envisager l'ensemble de ces approches pharmacologiques, par ailleurs considérées dans différentes revues récentes (2-8). Nous nous limiterons à en dis-

(1) Professeur ordinaire Honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

(2) Professeur ordinaire, Liège Université, Service de Médecine interne et des Maladies infectieuses, CHU Liège, Belgique.

cuter les grands principes et les problèmes inhérents en présentant, succinctement, les résultats obtenus avec quelques-unes, parmi les plus intéressantes. Nous les séparerons en deux grandes catégories, d'une part, les approches ciblant le virus SARS-CoV-2 lui-même, sans doute à appliquer plutôt à un stade précoce de la maladie, et d'autre part, celles visant à réguler les mécanismes de défense de l'hôte, à utiliser généralement à un stade plus avancé de l'affection pour prévenir ou contrer l'orage cytokinique. Il faut noter qu'une particularité de l'infection par le SARS-CoV-2 est la survenue fréquente de thromboses diffuses suite à une atteinte endothéliale avec coagulopathie. Ce phénomène aboutit à des embolies pulmonaires, mais aussi à des accidents ischémiques dans divers organes dont le myocarde, événements qui, à l'évidence, grèvent fortement le pronostic et peuvent conduire au décès (9). Il est donc important de prévenir et de traiter ces complications. Les traitements médicamenteux ciblant la coagulopathie ne seront pas abordés ici, mais décrits en détail dans un autre article de ce numéro (10).

L'évaluation des traitements médicamenteux anti-COVID-19 dépend du moment de l'administration et de l'objectif fixé, ce qui peut influencer les résultats obtenus. Conceptuellement, on peut en effet imaginer que des médicaments puissent être efficaces à un stade de l'histoire naturelle de la COVID-19 et ne pas s'avérer utiles, voire même éventuellement nocifs, à d'autres moments de l'évolution de la maladie (Tableau I). Schématiquement, on peut envisager des traitements préventifs visant à protéger les individus ayant été en contact avec une personne potentiellement contaminante de façon à éviter la survenue d'une infection. À un stade

plus avancé, on peut également considérer des médicaments qui, chez des patients infectés, permettraient de contrôler l'infection et d'éviter une évolution défavorable qui exigerait une hospitalisation. À un stade encore plus tardif, à savoir chez des patients COVID-19 déjà hospitalisés, il serait important de pouvoir proposer des médicaments qui éviteraient la progression vers un SDRA nécessitant une intubation avec ventilation assistée. Enfin, à un stade ultime, chez des patients déjà hospitalisés en USI pour une COVID-19 sévère, la recherche vise des médicaments qui permettraient de passer ce cap critique et d'éviter le décès. L'utilisation pratique de certains médicaments chez des patients hospitalisés en USI a été succinctement commentée dans un autre article de ce numéro thématique consacré à la COVID-19 (11).

Une difficulté dans l'analyse des résultats rapportés réside dans le fait que ce sont souvent des combinaisons thérapeutiques qui sont utilisées d'emblée, notamment dans les situations critiques, pour augmenter les chances de succès. Cette polymédication, observée de fait sur le terrain, complique la planification d'essais cliniques contrôlés prospectifs bien conduits et rend délicate l'interprétation des éventuels résultats positifs observés dont il est, alors, malaisé de dire à quelle molécule de la combinaison ils doivent être attribués. Pourtant, tant qu'un vaccin efficace ne sera pas disponible, c'est vers des traitements pharmacologiques que le corps médical devra se tourner pour espérer améliorer le pronostic des patients atteints de la COVID-19, en particulier des individus les plus fragiles.

| Stades   | Objectifs   | Classes de médicaments   |
|--|---|--|
| Sujets sains mais potentiellement à risque   | Eviter la contamination   | Vaccins  |
| Patients COVID-19 + ambulatoires peu ou asymptomatiques  | Eviter une maladie sévère nécessitant une hospitalisation       | Antiviraux (si durée des symptômes < 5 jours)<br>IFN de type 1   |
| Patients hospitalisés avec COVID-19 symptomatique  | Eviter un SDRA et le transfert en USI pour ventilation assistée | Antiviraux (si durée des symptômes < 5 jours)<br>Anti-IL-1bêta, anti-IL-6R (si durée des symptômes > 7 jours)<br>IFN de type 1 |
| Patients en USI avec COVID-19 sévère   | Eviter une évolution fatale                                     | Dexaméthasone, hydrocortisone si durée des symptômes > 7 jours<br>Anti-IL-1bêta, anti-IL-6R (si durée des symptômes > 7 jours) |
| IFN : interférons. IL-1 : interleukine-1. IL-6R : récepteur à l'interleukine-6. SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. USI : unité de soins intensifs |   |  |

**Tableau I. Définition des objectifs et de la place des différentes classes de médicaments en fonction du stade de l'infection COVID-19.**

## APPROCHES CIBLANT LA PÉNÉTRATION ET LA RÉPLICATION DU VIRUS

### MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX CONNUS

En l'absence de données spécifiques concernant ce nouveau virus SARS-CoV-2, la stratégie a consisté à essayer des médicaments qui avaient été utilisés précédemment et avaient prouvé une efficacité contre d'autres virus connus (12). Certains avaient d'ailleurs montré une certaine efficacité, au moins *in vitro*, contre le premier virus SARS-CoV (Corona-Virus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) et le MERS-CoV (CoronaVirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient), auxquels le SARS-CoV-2 est apparenté (12, 13). Citons la combinaison lopinavir/ritonavir utilisée contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la ribavirine contre le virus syncytial respiratoire, le remdésivir qui avait été testé contre le virus Ebola et d'autres cononavirus, le favipiravir utilisé, notamment en Asie, contre des virus de la grippe et d'autres virus, ou encore l'umifénovir utilisé en Chine et en Russie contre les virus influenza A et B. Ces agents antiviraux visent à empêcher la pénétration du virus dans la cellule humaine, sa réplication intra-cellulaire et sa diffusion au travers de l'organisme, via des mécanismes différents (Tableau II). Force est cependant de constater que les résultats préliminaires obtenus avec ces médicaments dans la lutte contre le virus SARS-CoV-2 se sont avérés relativement décevants. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a décidé d'interrompre le bras lopinavir/ritonavir dans l'essai SOLIDARITY, dont l'étude DISCOVERY est une déclinaison européenne. L'antiviral qui a reçu le plus d'attention est le remdésivir. Dans l'essai randomisé et contrôlé NIAID ACTT-1 portant sur 1.062 patients, ceux traités par le remdésivir

guérissaient plus rapidement que ceux recevant le placebo (14). L'effet n'était cependant significatif que chez les patients dont les symptômes duraient depuis moins de 10 jours à l'initiation du traitement. C'est sur la base de cette étude que le médicament a été enregistré pour le traitement de la COVID-19, tant aux Etats-Unis qu'en Europe. Signalons toutefois que l'efficacité du remdésivir reste vraisemblablement modérée, comme en témoignent d'autres essais cliniques dans lesquels aucun effet sur la mortalité n'a pu être démontré. Des essais contrôlés de plus grande envergure devront être réalisés avant de conclure de façon définitive (15).

### TRAITEMENTS PAR PLASMAS DE CONVALESCENTS ET PAR ANTICORPS NEUTRALISANTS

Il a été suggéré que l'administration de plasmas de patients convalescents pourrait, grâce à leur concentration en anticorps neutralisants, améliorer le pronostic de patients atteints de COVID-19 sévère. Cependant, les données disponibles restent, à ce stade, assez fragmentaires et les résultats doivent être confirmés dans des essais contrôlés, tout en vérifiant la sécurité de la procédure (16). Un risque théorique d'aggravation de la pathologie par des anticorps non neutralisants (phénomène appelé «Antibody Dependent Enhancement») a en effet été décrit. Le plasma de certains patients pourrait aussi contenir des anticorps dirigés contre les interférons de classes 1 et 3. Deux études multicentriques sont en cours en Belgique, l'une coordonnée par la KUL (protocole DAWN), l'autre ciblant des patients ventilés et coordonnée par le CHU de Liège (protocole CONFIDENT).

Compte tenu de la grande hétérogénéité des donneurs et des écueils potentiels liés à la présence éventuelle d'anticorps anti-SARS-

**Tableau II. Principaux médicaments antiviraux connus ayant été testés contre le virus SARS-CoV-2**

| Anti-viraux                                 | Mécanisme moléculaire basique                   | Utilisation antivirale antérieure                     | Mécanisme invoqué contre le SARS-CoV-2                          |
|---|---|---|---|
| Lopinavir/ritonavir<br>Atazanavir/ritonavir | Inhibiteur des protéases «boosté» par ritonavir | Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)             | Inhibition de certaines protéases du virus                      |
| Ribavirine                                  | Analogue nucléosidique de la guanosine          | Virus syncytial respiratoire<br>Virus de l'hépatite C | Action mutagène sur le virus ?                                  |
| Remdésivir                                  | Inhibiteur de l'ARN polymérase virale           | Virus Ebola et autres cononavirus                     | Arrêt prématuré de la transcription de l'ARN viral              |
| Favipiravir                                 | Inhibiteur de l'ARN polymérase virale           | Virus de la grippe et divers autres virus             | Arrêt prématuré de la transcription de l'ARN viral              |
| Umifénovir (arbidol)                        | Liaison à la protéine hémagglutinine A          | Virus influenza A et B<br>Virus Ebola                 | Inhibition de la trimérisation de la glycoprotéine virale spike |

CoV-2 non neutralisants, voire d'autoanticorps dans les plasmas, il est logique de rechercher des préparations d'un ou de plusieurs anticorps monoclonaux ciblant le virus. La société Regeneron développe une association de deux anticorps monoclonaux différents ciblant la protéine spike du virus. Ces anticorps ont fait la preuve de leur efficacité dans des modèles animaux (17) et font l'objet d'études cliniques en cours. C'est, par ailleurs, cette préparation qui a été administrée au président Trump en octobre et vantée par celui-ci, alors que cette approche thérapeutique fait toujours l'objet de validations indispensables ! La firme Eli Lilly est également en train de tester cette approche avec deux anticorps neutralisants, le bamlanivimab et l'étésévimab, qui ont montré des résultats prometteurs dans une analyse préliminaire d'un essai pilote BLAZE-1.

### APPROCHES CIBLANT LES RÉPONSES IMMUNOLOGIQUES DE L'HÔTE

Dans toute infection, le pronostic dépend de l'importance de celle-ci (en l'occurrence la charge virale), mais aussi des capacités de réponse de l'individu face à cette agression (18). La réponse de l'hôte, sur le plan inflammatoire et immunologique, doit être adaptée, ni trop peu (référence au pronostic défavorable bien connu des patients immunodéprimés), ni excessive, ce qui peut aboutir à ce qu'il est convenu d'appeler l'«orage cytokinique», généralement observé 5-8 jours après le début des symptômes. Dans le cas de l'infection par SARS-CoV-2, il a été postulé qu'une réaction excessive pourrait contribuer à aggraver le pronostic et être responsable de complications sévères pouvant conduire au

décès, y compris les phénomènes de coagulopathie (10). Dès lors, suivant le stade de la maladie et sans doute le profil du patient, on peut envisager des interventions pharmacologiques *a priori* opposées, visant soit une immunostimulation pour aider l'hôte à se défendre contre l'infection virale et à administrer assez précocement, soit une immunosuppression pour limiter l'ampleur de la réponse immuno-inflammatoire cytokinique, à administrer plus tardivement (19).

Le **Tableau III** résume quelques données obtenues avec les médicaments ciblant les réactions inadaptées de l'hôte, en stimulant ou inhibant la réponse immunitaire. Ce tableau est cependant loin d'être exhaustif. À titre d'exemple montrant la diversité des hypothèses parfois étonnantes, il a été postulé qu'une décharge de catécholamines pourrait également contribuer à l'orage cytokinique, de telle sorte qu'un traitement par antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques pourrait, dans ce contexte, s'avérer bénéfique (20).

### IMMUNOSTIMULATION

Dans la plupart des infections virales, les cellules infectées libèrent des quantités importantes d'interférons (IFN)-alpha et bêta qui participent aux défenses contre l'infection des cellules non infectées avoisinantes, ce qui contribue à limiter la diffusion du virus. En cas d'infection par le virus SARS-CoV-2, une production insuffisante d'IFN a été rapportée. Le virus a développé de multiples stratégies pour inhiber la libération de ces IFN. Par ailleurs, des articles récents démontrent l'impact majeur de mutations diverses intervenant dans la production ou l'action de ces IFN sur le risque de développer

| Objectif  | Molécules                                 | Mécanisme d'action  |
|---|---|---|
| Immunostimulation   | Interféron alpha-2b<br>Interféron bêta-1b | Effet direct sur la perméabilité cellulaire à l'infection virale et stimulation de l'immunité |
| Immunosuppression   | Anakinra                                  | Bloqueur de l'action de l'IL-1  |
|   | Tocilizumab, sarilumab                    | Ac monoclonaux bloquant les récepteurs de l'IL-6  |
|   | Éculizumab                                | Ac monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément                                      |
|   | Mavrilimumab                              | Ac anti-GM-CSF  |
| Protection via mécanismes non spécifiques   | Hydroxychloroquine (± azithromycine)      | Anti-viral et immunomodulateur  |
|   | Dexaméthasone<br>Hydrocortisone           | Anti-inflammatoire et immunomodulateur  |
| IL-1 : interleukine-1. IL-6 : interleukine-6. GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor |   |   |

**Tableau III. Principaux médicaments ciblant les réponses inadaptées de l'hôte en cas d'infection COVID-19 sévère.**

une infection sévère. De même, on retrouve des anticorps neutralisant l'IFN-alpha chez 13 % des hommes qui développent une forme de COVID-19 sévère. Tout ceci ouvre la voie à un traitement recourant à des injections d'IFN-alpha et bêta (21). Ce traitement est d'autant plus tentant que des IFN obtenus par génie génétique sont disponibles et déjà utilisés en clinique, par exemple pour le traitement de certaines hépatites et de certains cancers. Ces traitements devraient être instaurés au début de l'infection pour être éventuellement efficaces alors qu'une utilisation trop tardive pourrait, au contraire, s'avérer délétère (21). À ce jour, il n'y a que des données fragmentaires, plutôt prometteuses mais qui doivent être confirmées, avec cette approche chez les patients avec COVID-19 (22). Des traitements par aérosols d'IFN-bêta sont en cours d'évaluation et paraissent, eux aussi, prometteurs.

## IMMUNOSUPPRESSION

Parmi les cytokines pro-inflammatoires, deux ont fait l'objet d'un ciblage particulier, l'interleukine-1 (IL-1) avec l'anakinra, un antagoniste de l'IL-1, et l'interleukine-6 (IL-6) avec le tocilizumab, un anticorps monoclonal spécifique du récepteur de l'IL-6, chez des patients COVID-19 avec un SDRA. Dans les deux cas, des effets bénéfiques ont été rapportés, dans une étude rétrospective de cohorte avec l'anakinra (23) et dans une analyse «poolée» de deux études observationnelles et de quatre rapports de cas pour le tocilizumab (24). En termes de médecine factuelle («Evidence-Based Medicine»), ces données encourageantes devraient être confirmées dans un grand essai clinique prospectif contrôlé «randomisé» évitant les biais des études observationnelles. C'est une condition *sine qua non* pour pouvoir affirmer, avec un haut niveau de preuve, un effet bénéfique de ce type d'intervention chez des patients avec COVID-19 sévère et SDRA (24). L'étude COVAID, coordonnée par l'UZ Gent et à laquelle participe le CHU de Liège, teste cette hypothèse. D'autres approches biologiques peuvent être considérées. Ainsi, plusieurs articles décrivent une activation importante du complément dans les poumons, mais aussi les vaisseaux de patients atteints de COVID-19 sévère. La protéine N du virus aurait, en effet, la propriété d'activer la voie des lectines de façon massive. Des protocoles de traitements par inhibiteurs du clivage de C5, comme l'éculizumab, sont en cours. Des combinaisons thérapeutiques associant médicaments biologiques et antiviraux mériteraient sans doute d'être testées (25).

De façon étonnante, il n'y a guère de données concernant les effets éventuels de l'inhibition de l'IFN $\gamma$  ou du Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ), deux autres cytokines qui doivent également être fortement impliquées dans l'orage cytokinique qui peut accompagner une infection COVID-19 sévère avec SDRA (19).

Par contre, une autre voie qui a été investiguée est l'inhibition du Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF), qui participe également à l'hyperréaction inflammatoire et immunitaire. Des résultats préliminaires favorables ont été récemment rapportés dans le Lancet avec le mavrilimumab, un anticorps monoclonal contre le récepteur alpha, chez des patients avec COVID-19 sévère, mais ne nécessitant pas de ventilation artificielle (26). Ils devront, cependant, être confirmés dans des essais plus conséquents.

## THÉRAPIES NON CIBLÉES

### CHLOROQUINE/HYDROXYCHLOROQUINE

La chloroquine et, plus encore, l'hydroxychloroquine ont suscité une effervescence médiatique, non seulement parmi les scientifiques (exemple D. Raoult de Marseille), mais aussi parmi les politiques (par exemple les présidents Bolsonaro et Trump). Ces molécules sont des alcaloïdes appartenant au groupe des quino- léines. La chloroquine fut indiquée dans le traitement des crises aiguës de certaines formes intra-érythrocytaires de paludisme. La plupart des souches de *Plasmodium falciparum* y sont toutefois devenues résistantes. L'hydroxychloroquine est également indiquée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux, suite à la démonstration de propriétés immunomodulatrices dont les mécanismes précis restent encore mal connus. De par leur nature alcaline, ces deux molécules interfé- raient avec les échanges ioniques et le pH de la membrane plasmique et des compartiments membranaires intracellulaires du système endosomal-lysosomal. Ces effets pourraient interfé- rer avec certains virus, dont deux coronavirus, le SARS-CoV-1 et le CoV-MERS et, possible- ment, le SARS-CoV-2. Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer une éventuelle action anti-SARS-CoV-2, dont un blocage des récepteurs à l'acide sialique, une restriction, suite aux modifications du pH, du clivage de la protéine spike (S) au niveau du site de liai- son de l'enzyme de l'angiotensine convertase-2 (ACE2), site d'entrée du virus dans la cellule, et la limitation de l'orage cytokinique (27).

Suite à des essais non contrôlés sur un nombre limité de patients qui auraient montré une disparition plus rapide du virus, des espoirs, à vrai dire prématurés et sans doute un peu irréalistes, ont été fondés sur l'hydroxychloroquine comme traitement de la COVID-19. Ceci a conduit, au pic de la crise sanitaire en mars-avril 2020, à une utilisation quelque peu anarchique de l'hydroxychloroquine dans de nombreux hôpitaux à travers le monde, dont en Belgique. Malgré le rapport d'effets positifs dans une analyse rétrospective d'une grande cohorte incluse dans une étude observationnelle ouverte à Marseille par l'équipe de D. Raoult (28), les espoirs ont cependant été anéantis avec les résultats des essais contrôlés qui ont conclu à l'absence d'effets significatifs de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de COVID-19 (29, 30). Une partie de l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le lupus érythémateux systémique passe par une inhibition de la libération d'IFN-alpha. Au vu de l'importance de cette cytokine dans le contrôle précoce de l'infection par le SARS-CoV-2, comme rappelé précédemment, on ne peut exclure que ce soit cet effet délétère qui annule totalement le possible bénéfice du médicament sur la pénétration intracellulaire du virus. L'OMS ne recommande pas l'utilisation de l'hydroxychloroquine chez les patients avec COVID-19, quels que soient le stade et la gravité de la maladie, et ce bras de traitement a été arrêté dans l'essai SOLIDARITY.

Il a été suggéré que la combinaison de l'azithromycine, un macrolide bien connu, à un traitement par hydroxychloroquine pourrait accentuer l'action anti-virale. En effet, il a été montré que, en plus d'assurer une bonne couverture anti-bactérienne, cet antibiotique exerce certains effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires qui pourraient s'avérer utiles dans des maladies virales, comme celle liée au SARS-CoV-2 (31). C'est la combinaison qui a été privilégiée dans l'étude de Marseille (28). Il existe, cependant, un risque accru d'allongement de l'espace QT et d'arythmies potentiellement mortelles, ce qui doit inciter à la plus grande prudence (32). De plus, force est de reconnaître que ce traitement ne permet pas d'améliorer significativement le pronostic des patients COVID-19, et, au contraire, pourrait même accroître la mortalité, si l'on prend en compte les différentes données disponibles dans la littérature (30).

## GLUCOCORTICOÏDES

Classiquement, l'usage de corticoïdes chez des patients présentant une infection, bactérienne ou virale, n'est pas recommandé en

raison d'une baisse de l'immunité provoquée par cette classe pharmacologique. Cependant, les réanimateurs ont, de longue date déjà, des expériences positives avec la prescription de glucocorticoïdes chez des patients hospitalisés en USI, notamment pour un SDRA. Face à cette pandémie de COVID-19, il y a d'abord eu des réticences quant à l'administration de glucocorticoïdes. Finalement, chez les patients COVID-19 hospitalisés en USI pour un SDRA, l'administration de dexaméthasone a été associée à une réduction de la mortalité dans l'essai anglais RECOVERY (33). Des résultats positifs ont également été rapportés dans un essai contrôlé multicentrique international avec l'hydrocortisone (34). Ces résultats favorables s'expliquent, sans doute, par un effet positif sur le phénomène de l'orage cytokinique. Cette approche, simple et peu onéreuse, est maintenant recommandée chez les patients en situation critique. C'est le cas dans les dernières recommandations de l'OMS suite aux résultats d'une méta-analyse des essais disponibles démontrant une réduction significative de la mortalité au jour 28 (- 34 %,  $p < 0,001$ ) (35). Le traitement est toutefois réservé aux patients hospitalisés dont les symptômes durent depuis sept jours au moins.

## PROJETS INNOVANTS EN COURS

La recherche de traitements contre la COVID-19 continue intensément et plusieurs centaines d'essais cliniques ont été répertoriés (36). Ils ne sont cependant pas toujours de qualité suffisante, avec parfois un nombre de patients à l'inclusion relativement limité, ce qui hypothéquera le niveau de certitude des résultats obtenus (37). De vastes essais cliniques multicentriques, comme l'essai européen DISCOVERY, éprouvent de grandes difficultés à arriver à leur terme, notamment en raison de l'hétérogénéité de la maladie et de l'interférence potentielle de nombreux médicaments co-administrés (38).

Une voie de recherche prometteuse s'appuie sur la connaissance du récepteur membranaire utilisé par le virus : l'ectoenzyme ACE2. L'infection par SARS-CoV-2 s'accompagne d'une profonde inhibition de son activité enzymatique et, par conséquent, d'une concentration accrue d'angiotensine II puisque l'ACE2 joue un rôle central dans sa dégradation (39). Des essais sont en cours avec une forme soluble et recombinante d'ACE2 qui joue un double rôle, en se liant au virus et en inhibant son entrée dans la cellule, d'une part, en contribuant à réduire les concentrations d'angiotensine II, d'autre part.

La dégradation de l'angiotensine II par ACE2 génère l'angiotensine (1-7) qui possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrotiques via sa liaison au récepteur Mas. Différents agonistes de la voie angiotensine (1-7)-Mas sont actuellement en cours d'évaluation.

Puisque les traitements déjà disponibles, décrits brièvement dans cet article, se sont révélés globalement assez décevants, la recherche de nouvelles approches pharmacologiques pour contrer le SARS-CoV-2 et ses conséquences parfois dramatiques prend tout son sens (25). Le chantier s'avère cependant immense et imposera des alliances pour arriver aussi rapidement que possible à mettre à la disposition du corps médical un traitement efficace. Le défi est d'autant plus important au vu de l'urgence face à une situation où la pandémie, loin de disparaître progressivement, comme cela était espéré par beaucoup, retrouve un second souffle dont on ignore, à vrai dire, tout de la durée possible. Le champ d'approches pharmacologiques possibles à investiguer est très large. À titre d'exemple, le consortium international «Therapeutics Accelerator COVID-19», alliant firmes pharmaceutiques et centres académiques, a initié un vaste projet CARE, qui bénéficie du soutien financier de l'«Innovative Medicines Initiative» (IMI). Ce projet CARE vise à «screeener» entre 500.000 et 900.000 molécules d'intérêt contre la COVID-19 !

La découverte «en laboratoire» d'un médicament potentiellement efficace est, bien entendu, cruciale, mais ne représente qu'une première étape. Celle-ci devra être validée selon un plan de développement classique pour démontrer à la fois un profil de tolérance rassurant et une bonne efficacité clinique, idéalement dans des essais contrôlés bien menés. Même si l'on peut comprendre que l'urgence de la situation et les pressions, tant politiques que médiatiques (40), doivent inciter à accélérer, dans toute la mesure du possible, un processus qui prend généralement plusieurs années, il ne conviendra cependant pas de brader les étapes indispensables, sous peine d'exposer la population à d'autres risques particulièrement dommageables en termes de manifestations indésirables.

## CONCLUSION

La soudaineté, l'importance et la gravité de la pandémie COVID-19 ont suscité une recherche frénétique, et à vrai dire au départ un peu désordonnée, voire anarchique, de médicaments susceptibles d'avoir un impact positif sur

le pronostic de l'infection. L'approche a d'abord privilégié le recours à des médicaments déjà connus, comme l'hydroxychloroquine et certains anti-viraux, dont le remdésivir. Par la suite, vu le rôle grandissant attribué à l'orage cytokinique, des médicaments bloquant plus spécifiquement les interleukines pro-inflammatoires, comme l'IL-6 et l'IL-1, ont été étudiés. Force est de reconnaître, cependant, que, malgré certains résultats préliminaires qui ont suscité quelque espoir, le bilan final s'avère décevant et ce, quel que soit le stade de la maladie. Seuls les glucocorticoïdes, connus de longue date et peu onéreux, ont montré une réduction de la mortalité chez les patients hospitalisés en USI pour une COVID-19 sévère.

Il est possible qu'il conviendra de recourir à des combinaisons thérapeutiques pour améliorer les chances de succès. L'alternative est de changer de stratégie et de rechercher de nouvelles voies d'intervention pharmacologique innovantes, ciblant spécifiquement le virus SARS-CoV-2 ainsi que les réactions de l'hôte qu'il entraîne. C'est ce qui est en train de se faire, avec des collaborations inédites «public-privé» de grande envergure, qui mettent en relation des grands groupes de recherche internationaux. Espérons que cet investissement colossal, sans précédent, aboutisse assez rapidement à la mise à la disposition du corps médical de médicaments capables d'enrayer la pandémie et, surtout, d'éviter la progression vers des formes sévères de COVID-19 mettant en péril la vie des personnes infectées. L'avenir nous dira quelle approche, parmi les vaccins ou les médicaments, apportera une ébauche de solution à cette problématique majeure de santé publique à laquelle l'humanité doit maintenant faire face depuis la fin de l'année 2019.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Davenne E, Giot JB, Huynen P. Coronavirus et COVID-19 : le point sur une pandémie galopante. *Rev Med Liege* 2020;**75**:218-25.
2. Venkatasubbaiah M, Dwarakanadha Reddy P, Satyanarayana SV. Literature-based review of the drugs used for the treatment of COVID-19. *Curr Med Res Pract* 2020;**10**:100-9.
3. Vijayvargiya P, Esquer Garrigos Z, Castillo Almeida NE, et al. Treatment considerations for COVID-19: a critical review of the evidence (or lack thereof). *Mayo Clin Proc* 2020;**95**:1454-66.
4. Elhusseiny KM, Abd-Elshahed Abd-Elhay F, Kamel MG. Possible therapeutic agents for COVID-19: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;**18**:1005-20.
5. Mehta HB, Ehrhardt S, Moore TJ, et al. Characteristics of registered clinical trials assessing treatments for COVID-19: a cross-sectional analysis. *BMJ open* 2020;**10**:e039978.
6. Salvi R, Patankar P. Emerging pharmacotherapies for COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020;**128**:110267.

7. Wu R, Wang L, Kuo HD, et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep* 2020;1-15: doi: 10.1007/s40495-020-00216-7.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020;323:1824-36.
9. Delvenne M, de Froidmont S, Davenne E, et al. Lésions pulmonaires dans la COVID-19 sévère : confrontation anatomoclinique. *Rev Med Liege* 2020;75 (Suppl):S101-S108.
10. Péters P, Sprynger M, Lancellotti P, et al. Coagulopathies, risque thrombotique et anticoagulation dans la COVID-19. *Rev Med Liege* 2020;75 (Suppl):S86-S93.
11. Marchetta S, Lambermont B, Massion P, et al. La première vague de la COVID-19 aux Soins intensifs. Mars-mai 2020. *Rev Med Liege* 2020;75 (Suppl):S18-S28.
12. Teoh SL, Lim YH, Lai NM, et al. Directly acting antivirals for COVID-19: where do we stand? *Front Microbiol* 2020;11:1857.
13. Jomah S, Asdaq SMB, Al-Yamani MJ. Clinical efficacy of antivirals against novel coronavirus (COVID-19): A review. *J Infect Public Health* 2020;13:1187-95.
14. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Final report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007764.
15. Doggrel SA. Remdesivir, a remedy or a ripple in severe COVID-19? *Expert Opin Investig Drugs* 2020;1-4:doi: 10.1080/13543784.2020.1821645.
16. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD013600.
17. Baum A, Fulton BO, Wloga E, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020;369:1014-8.
18. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet* 2020;395:e35-e6.
19. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19 ? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020;19:102567.
20. König MF, Powell M, Staedtke V, et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using alpha-1 adrenergic receptor antagonists. *J Clin Invest* 2020;130:3345-7.
21. Schijns V, Lavelle EC. Prevention and treatment of COVID-19 disease by controlled modulation of innate immunity. *Eur J Immunol* 2020;50:932-8.
22. Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, et al. Interferon beta-1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol* 2020;88:106903.
23. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e325-e31.
24. Alzghari SK, Acuna VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. *J Clin Virol* 2020;127:104380.
25. Yalcin AD, Yalcin AN. Future perspective: biologic agents in patients with severe Covid-19. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2020;1-7:doi:10.1080/08923973.2020.1818770.
26. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e465-e73.
27. Satarker S, Ahuja T, Banerjee M, et al. Hydroxychloroquine in COVID-19: potential mechanism of action against SARS-CoV-2. *Curr Pharmacol Rep* 2020;1-9:doi:10.1007/s40495-020-00231-8.
28. Lagier JC, Million M, Gautret P, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;36:101791.
29. Zang Y, Han X, He M, et al. Hydroxychloroquine use and progression or prognosis of COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020;1-8:doi:10.1007/s00210-020-01964-5.
30. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients : a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;S1198-743X(20)30505-X:doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022.
31. Echeverria-Esnal D, Martin-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 1-17: https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024.
32. Haec G, Ancion A, Marechal P, et al. COVID-19 et maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liege* 2020;75:226-32.
33. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature* 2020;582:469.
34. Writing Committee for the R-CAP1, Angus DC, Derde L, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1317-29.
35. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1-13.
36. Fragkou PC, Belhadi D, Peiffer-Smadja N, et al. Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:988-98.
37. Verma HK, Merchant N, Verma MK, et al. Current updates on the European and WHO registered clinical trials of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomed J* 2020;S2319-4170(20)30127-X:doi:10.1016/j.bj.2020.07.008.
38. Nau JY. COVID-19: la faillite annoncée de l'essai clinique européen DISCOVERY. *Rev Med Suisse* 2020;16:1062-3.
39. Valdes-Socin H, Jouret F, Vroonen L, et al. Système rénine-angiotensine-aldostérone : bref historique et questionnements face à la pandémie COVID-19. *Rev Med Liege* 2020;75 (Suppl):S123-S129.
40. Scheen AJ. Editorial. SARS-CoV-2 et COVID-19 : pas au bout des doutes, questionnements et controverses. *Rev Med Liege* 2020;75 (Suppl):S1-S5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

Email : andre.scheen@chuliege.be