



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

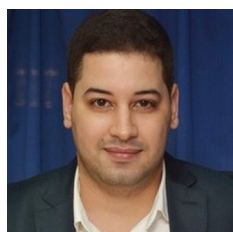


FAITES LE POINT

Les anti-inflammatoires et SARS-CoV-2 (COVID-19)



Anti-inflammatory and SARS-CoV-2 (COVID-19)



Youssef Moutaouakkil

Youssef Moutaouakkil^{a,b,*}, Yasmina Tadlaoui^a,
Esso Eric Valery Latt^{a,b}, Yassine Atbib^{a,c},
Yahia Cherrah^b, Ahmed Bennana^c, Yassir Bousliman^b,
Jamal Lamsaouri^{a,c}

^a Pôle pharmacie, hôpital militaire d'instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

^b Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V de Rabat, Rabat, Maroc

^c Laboratoire de chimie thérapeutique, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V de Rabat, Rabat, Maroc

Reçu le 19 avril 2020 ; accepté le 28 avril 2020

Disponible sur Internet le 1 mai 2020

MOTS CLÉS

SARS-CoV-2 ;
COVID-19 ;
Anti-inflammatoires ;
Coronavirus ;
Approches
thérapeutiques

Résumé À ce jour, les options thérapeutiques pour le COVID-19 sévère restent limitées et il n'existe actuellement aucun médicament ni vaccin efficace pour le traitement ou la prévention du SARS-CoV-2 spécifique pour traiter les patients gravement malades. Une nouvelle stratégie de traitement, en plus de la thérapie antivirale seule, est susceptible d'être nécessaire pour avoir un impact significatif sur les résultats cliniques. Un traitement immunomodulateur pour réguler à la baisse de choc cytokinique peut fournir des informations sur le traitement de COVID-19. L'utilisation combinée d'un agent immunomodulateur avec un agent antiviral peut donner aux médecins plus de temps pour fournir un traitement de soutien aux patients atteints de COVID-19. Dans cette revue de la littérature, les rôles de plusieurs médicaments anti-inflammatoires ont été passés en revue pour explorer leur efficacité dans la lutte contre le SARS-CoV-2.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : youssefmoutaouakkil@yahoo.fr (Y. Moutaouakkil).

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
 COVID-19;
 Anti-inflammatoire
 drugs;
 Coronavirus;
 Therapeutic
 approaches

Summary To date, treatment options for severe COVID-19 remain limited and there is currently no effective drug or vaccine for the treatment or prevention of specific SARS-CoV-2 to treat critically ill patients. A new treatment strategy, in addition to antiviral therapy alone, may be required to have a significant impact on clinical outcomes. Immunomodulatory therapy to downregulate cytokine shock may provide information on the treatment of COVID-19. Combined use of an immunomodulatory agent with an antiviral agent may give doctors more time to provide supportive therapy to patients with COVID-19. In this review of the literature, the roles of several anti-inflammatory drugs were reviewed to explore their effectiveness in the fight against SARS-CoV-2.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La propagation rapide du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a conduit à une pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19) à travers le monde. Il est considéré comme une source majeure de catastrophe au 21^e siècle, créant une crise de santé publique et affectant la population mondiale via une manque de thérapies et de directives de traitement établies. Avec sa transmission rapide, même l'utilisation hors AMM des thérapies disponibles a été entravée par une disponibilité limitée.

Le choc cytokinique (CC) était très fréquent chez les patients atteints de COVID-19 sévère.

Le CC fait référence à une libération excessive et incontrôlée de cytokines pro-inflammatoires. Ce syndrome peut être causé par une variété de maladies, y compris les maladies infectieuses, les maladies rhumatismales et l'immunothérapie tumorale. Cliniquement, il se présente généralement comme une inflammation systémique, une défaillance de plusieurs organes et des paramètres inflammatoires élevés. Dans les maladies infectieuses, la CC provient généralement de la zone focale infectée, se répandant sur tout le corps par la circulation sanguine. Dans la pneumonie à coronavirus, comme le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), accompagnés d'une réplification rapide du virus, un grand nombre d'infiltrations de cellules inflammatoires et de CC ont entraîné des lésions pulmonaires aiguës, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la mort [1,2]. L'accumulation de preuves a révélé qu'une partie des patients atteints de COVID-19 sévères ont un profil de cytokines élevé ressemblant à CC dans SRAS et MERS. Huang et al. ont rapporté le niveau de facteurs inflammatoires chez les patients atteints de COVID-19 [3].

Les traitements antiviraux et de soutien sont sans aucun doute très importants dans le traitement des patients atteints de COVID-19 [4]. Comme le CC est relativement courante dans les cas graves et conduit souvent à une exacerbation, un traitement anti-inflammatoire peut aider à

prévenir d'autres blessures. Comme nous le savons, il existe une variété de médicaments anti-inflammatoires, y compris des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, des glucocorticoïdes, de la chloroquine/hydroxychloroquine, des immunosuppresseurs, des antagonistes des cytokines inflammatoires (tels que les anticorps monoclonaux IL-6R, les inhibiteurs du TNF, les antagonistes de l'IL-1, les inhibiteurs de la janus kinase (JAK) [5]. Siddiqi et Mehra ont suggéré que la thérapie adaptée au stade III repose sur l'utilisation d'agents immunomodulateurs pour réduire l'inflammation systémique avant qu'elle n'entraîne massivement une dysfonction multi-organique. Dans cette phase, l'utilisation de corticostéroïdes peut être justifiée de concert avec l'utilisation d'inhibiteurs de cytokines tels que le tocilizumab (inhibiteur de l'IL-6) ou l'anakinra (antagoniste des récepteurs de l'IL-1). [6]. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peuvent également jouer un rôle dans la modulation d'un système immunitaire qui est dans un état hyperinflammatoire. [5]. Dans l'ensemble, le pronostic et la récupération de ce stade critique de la maladie sont médiocres, et la reconnaissance et l'application rapides d'une telle thérapie peuvent avoir le plus grand rendement [6,7].

Dans cette revue de la littérature, les rôles de plusieurs médicaments anti-inflammatoires ont été passés en revue pour explorer leur efficacité dans la lutte contre le SARS-CoV-2.

Glucocorticoïdes

Plusieurs études cliniques ont rapporté l'efficacité des glucocorticoïdes dans le traitement de la pneumonie à coronavirus (comme le SRAS et le MERS) ou la pneumonie grippale, mais aucun consensus n'a été atteint [8–10].

Pendant l'épidémie de SRAS en 2003, le glucocorticoïde était le principal médicament du traitement immunomodulateur [11].

L'utilisation en temps opportun de glucocorticoïdes pourrait améliorer la fièvre précoce, favoriser l'absorption de

la pneumonie et obtenir une meilleure oxygénation. Cependant, certaines études n'ont pas montré d'effets bénéfiques avec les glucocorticoïdes, ni même d'effets indésirables ou de clairance retardée du virus, entraînant une détérioration de la maladie [12–15].

Selon les directives internationales pour la prise en charge de la septicémie et du choc septique, si le glucocorticoïde doit être utilisé, une petite posologie et une application à court terme doivent être appliquées [16].

À l'heure actuelle, l'administration systémique de glucocorticoïdes a été empiriquement utilisée pour les complications graves afin de supprimer les manifestations CC chez les patients atteints de COVID-19, tels que le SDRA, les lésions cardiaques aiguës, les complications rénales aiguës et les patients avec des niveaux plus élevés de D-dimère [17,18].

Cependant, il n'y a aucune preuve provenant d'essais cliniques randomisés pour soutenir le traitement par glucocorticoïdes pour COVID-19.

Chen et al. ont rapporté que 19 (19 %) patients ont été traités avec des glucocorticoïdes pendant 3 à 15 jours, et la méthylprednisolone (1 à 2 mg/kg par jour) est recommandée pour les patients atteints de SDRA, pour une durée de traitement aussi courte que possible [19].

Cependant, certaines preuves indiquent que les avantages de l'utilisation de glucocorticoïdes sont probablement compensés par des effets indésirables [20,21].

En raison du manque de preuves, la directive provisoire de l'OMS ne soutient pas l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la pneumonie virale et du SDRA pour les cas suspects de COVID-19 [22]. Par conséquent, l'efficacité et les effets néfastes associés des glucocorticoïdes dans COVID-19 doivent être élucidés davantage.

Anti-interleukine 6

L'interleukine 6 (IL-6) est l'un des médiateurs de l'inflammation qui suit la réponse immunitaire contre le virus dans les alvéoles pulmonaires.

Son implication dans ce processus auto-immune en a fait une cible thérapeutique intéressante. Pour cela, un anticorps monoclonal anti-IL-6R α humanisé a été généré (tocilizumab). Le tocilizumab est capable de bloquer l'action de l'IL-6 en limitant l'accès de la cytokine à ses récepteurs. De ce fait, le tocilizumab supprime à la fois la signalisation classique (association gp130 et forme membranaire du récepteur), mais également la signalisation dite « *trans-signalling* » via l'association de la gp130 à l'IL-6R α soluble [23].

Une étude chinoise [24] aurait montré des bénéfices cliniques et des modifications des biomarqueurs dans une étude de cas menée sur 21 patients chinois atteints d'une pneumonie sévère liée à COVID-19. C'est la raison pour laquelle l'agence italienne des médicaments (AIFA) a décidé de lancer un essai (de phase II) évaluant l'efficacité et la tolérance du tocilizumab, un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre l'IL-6 (fourni par les laboratoires Roche). Le critère de jugement principal est la mortalité à 1 mois.

Il y aura en fait deux parties dans cette étude, la première – véritable phase II – doit inclure 330 malades graves,

hospitalisés pour une pneumonie liée au COVID 19 avec un retentissement respiratoire, voire intubés, mais depuis moins de 24 heures.

La deuxième est une étude de cohorte observationnelle – à géométrie variable selon les résultats du premier groupe et l'évolution de la pandémie – et sera donc plus « pragmatique », proposant le même traitement chez des sujets non incluables dans l'étude princeps parce que plus graves (intubés depuis plus de 24 heures), ou ayant déjà reçu auparavant un traitement du même genre.

Le protocole prévoit l'administration intraveineuse (IV) de 8 mg/kg jusqu'à un maximum de 800 mg par dose, posologie autorisée par la FDA lors des traitements du « choc cytokinique » après les traitements par *CAR-T cells* en hématologie. Une deuxième dose peut être administrée après 12 heures si la fonction respiratoire n'est pas rétablie. Mais il faut en connaître l'éventuel risque de choc anaphylactique grave qui peut survenir après une deuxième perfusion ou davantage, d'autant que l'usage des corticoïdes n'est pas recommandé.

Cette étude peut éclairer la communauté scientifique sur l'intérêt de médicaments pouvant contrôler la phase cytokinique.

Bien sûr, il ne s'agit que d'une phase II donc non comparative. Les laboratoires Roche ont de leur côté obtenu l'accord de la FDA (*Food and Drug Administration* – pour lancer une étude internationale, de phase III cette fois, testant leur médicament dans la même indication sur également 330 patients. De même, les laboratoires Sanofi et Regeneron vont lancer un autre essai de phase III testant une molécule proche, le sarilumab, qui est un anticorps monoclonal dirigé, lui, contre un récepteur de l'IL-6.

Les inhibiteurs de la janus kinase

Les récepteurs de la nouvelle pneumonie à coronavirus (2019-nCoV) pourraient être l'ACE2, qui est une protéine de surface cellulaire largement répandue sur les cellules du cœur, des reins, des vaisseaux sanguins, en particulier des cellules épithéliales alvéolaires. 2019-nCoV pourrait envahir et pénétrer dans les cellules par endocytose. L'un des régulateurs connus de l'endocytose est la protéine kinase 1 associée à AP2 (AAK1).

Les inhibiteurs d'AAK1 peuvent interrompre le passage du virus dans les cellules et peuvent être utiles pour prévenir les infections virales. Le baricitinib, un inhibiteur de JAK ainsi qu'un inhibiteur d'AAK1, a été suggéré comme un candidat possible pour le traitement de COVID-19, compte tenu de sa sécurité relative et de sa haute affinité. La posologie thérapeutique avec 2 mg ou 4 mg une fois par jour était suffisante pour atteindre la concentration plasmatique d'inhibition [25]. Cependant, comme nous l'avons mentionné ci-dessus, la plus grande préoccupation concernant les inhibiteurs de JAK est qu'ils peuvent inhiber une variété de cytokines inflammatoires, y compris INF- α , qui joue un rôle important dans la limitation de l'activité du virus.

D'autres essais cliniques et analyses détaillées sont nécessaires pour confirmer leur efficacité. À ce jour, il existe

des essais cliniques enregistrés sur l'inhibiteur de JAK : « Étude de l'innocuité et de l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de Jakotinib dans le traitement des patients souffrant d'exacerbation sévère et aiguë d'une nouvelle pneumonie à coronavirus (COVID-19) » (ChiCTR2000030170) [26] ; « Nouveaux patients atteints de pneumonie à coronavirus sévère (COVID-19) traités par ruxolitinib en association avec des cellules souches mésenchymateuses : un essai clinique prospectif, randomisé, en simple aveugle » (ChiCTR2000029580) [27].

Chloroquine/hydroxychloroquine

La chloroquine est une amine acidotrope de la quinine qui a été synthétisée en Allemagne par Bayer en 1934 et a émergé, il y a environ 70 ans, comme substitut efficace à la quinine naturelle [28,29]. La chloroquine est également utilisée dans le traitement des maladies auto-immunes [30]. Pourtant, l'activité de la molécule n'est pas limitée au paludisme et au contrôle des processus inflammatoires, illustré par son activité à large spectre contre une gamme de bactéries, infections fongiques et virales [31–34]. Bien que chloroquine ou hydroxychloroquine soient fréquemment utilisés pour le traitement des maladies rhumatismales en raison de ses effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, le bénéfice du traitement de COVID-19 peut être principalement attribué à ses effets antiviraux.

Récemment, plusieurs études ont démontré que le chloroquine et l'hydroxychloroquine réduisaient la charge virale du SRAS-CoV-2 et raccourcissaient la durée de la virémie.

La question de savoir si leur effet immunomodulateur joue également un rôle dans le traitement du COVID-19 doit encore être étudiée. Dans la maladie COVID-19, ce médicament pourrait agir directement en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires et/ou en activant les cellules T CD8 + anti-SRAS-CoV-2. Déjà en 2007, plusieurs scientifiques ont souligné la possibilité d'utiliser la chloroquine pour lutter contre les infections virales orphelines [34]. Les essais en cours dans le monde, vérifieront si les espoirs suscités par la chloroquine dans le traitement du COVID-19 peuvent être confirmés.

Conclusion

Il n'y a toujours pas de preuves de haute qualité suffisantes pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un médicament expérimental pour le traitement de COVID-19. Cependant, plusieurs médicaments anti-inflammatoires présentant de bons profils d'innocuité peuvent être envisagés en association avec des antiviraux pour le traitement des cas graves ou critiques de COVID-19.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529–39.
- [2] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2017;39:517–28.
- [3] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
- [4] Tobaigy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hersh AA, Kamal MA, et al. Therapeutic management of COVID-19 patients: a systematic review. *medRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100061>.
- [5] Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol (Orlando, Fla.)* 2020;214:108393, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
- [6] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
- [7] Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona virus disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Chin J Burns* 2020;36:E005, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088>.
- [8] Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1064–9.
- [9] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289:2801–9.
- [10] Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986–94.
- [11] Guihot A, Bricaire F, Li T, Bossi P. Syndrome respiratoire aigu sévère : une épidémie singulière de pneumonie virale. *Presse Med* 2004;33(5):344–51.
- [12] Auyeung TW, Lee JS, Lai WK, Choi CH, Lee HK, Lee JS, et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J Inf Secur* 2005;51:98–102.
- [13] Ho JC, Ooi GC, Mok TY, Chan JW, Hung I, Lam B, et al. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1449–56.
- [14] Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J, Wong V. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Inf Secur* 2007;54:28–39.
- [15] Chen RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest* 2006;129:1441–52.
- [16] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–77.
- [17] Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25722>.
- [18] Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative ChineseWestern medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am J Chin Med* 2020:1–26.

- [19] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13.
- [20] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [21] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473–5.
- [22] World Health Organization. In: Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. World Health Organization; 2020 [Accessed 28 January 2020].
- [23] Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008;112:3959–64.
- [24] Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus diseases 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa272> [pii: ciaa272 ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32176772>].
- [25] Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395:e30–1.
- [26] <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=50017>.
- [27] <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49088>.
- [28] Winzeler EA. Malaria research in the post-genomic era. *Nature* 2008;455:751–6.
- [29] Parhizgar AR, Tahghighi A. Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: a narrative review. *Iran J Med Sci* 2017;42:115–28.
- [30] Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of anti-malarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:718–29, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.150>.
- [31] Raoult D, Drancourt M, Vestris G. Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on *Coxiella burnetii* in P388D1 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1512–4, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.34.8.1512>.
- [32] Raoult D, Houpikian P, Tissot DH, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med* 1999;159:167–73, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.2.167>.
- [33] Boulos A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whippelii* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:747–52.
- [34] Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infection in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:297–308.