



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



## Éditorial

Médicaments rhumatologiques pour le traitement de l'infection par le COVID-19<sup>☆</sup>

## I N F O A R T I C L E

## Mots clés :

Covid-19  
DMARDs  
b-DMARDs  
ts-DMARDs

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) se répand dans le monde entier, avec des centaines de milliers de cas. En Italie, 69 176 cas et 6 820 décès étaient observés au 24 mars, de sorte que l'Association mondiale de la santé a officiellement déclaré que l'infection avait un caractère pandémique [1]. Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des virus à ARN de type coronaviridae ( $\beta$ ), qui est depuis longtemps reconnue comme responsable de l'infection des animaux de compagnie et de maladies respiratoires plus ou moins graves chez l'homme [c'est-à-dire le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2)]. Ainsi, le coronavirus qui infecte l'homme peut être divisé en deux catégories: faiblement ou hautement pathogène [2]. Le SARS-CoV-2 est un nouveau  $\beta$ -Coronavirus, probablement un virus recombinant originaire des chauves-souris. La recombinaison a lieu au sein de la glycoprotéine Spike, qui reconnaît un récepteur de surface cellulaire, permettant ainsi la transmission entre différentes espèces [3]. La plupart des virus pénètrent dans les cellules par endocytose médiée par un récepteur et dans le cas du COVID-19, on suppose que le récepteur de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) pourrait être le récepteur utilisé pour infecter les cellules pulmonaires. L'ECA2 est fortement exprimé sur les cellules épithéliales alvéolaires AT2 des poumons, particulièrement sujettes aux infections virales [4]. Dans un rapport récent de Chine [5], les caractéristiques cliniques de COVID-19 peuvent être traduites dans au moins trois modèles cliniques: les patients asymptomatiques; les malades atteints d'une maladie légère à modérée; les patients atteints d'une pneumonie grave qui doivent être transférés en soins intensifs (USI). Les symptômes les plus courants sont la fièvre (généralement élevée chez au moins 70 % des patients), la toux sèche, la fatigue et un degré variable de dyspnée. La dyspnée se développe après un délai médian de 8 jours à partir du début de la maladie, avec

un délai médian d'admission à l'USI de 5 jours à partir du début de la dyspnée. Jusqu'à 31 % des malades doivent être transférés dans une unité de soins intensifs [5–7]. Les malades au pronostic sévère présentent une augmentation marquée des cytokines plasmatiques (syndrome d'orage cytokinique), et le cas échéant une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C-réactive (CRP)[8].

Jusqu'à présent, il n'existe pas de traitement antiviral spécifique pour le COVID-19. Toutefois, à la lumière de la compréhension croissante de la biologie du SRAS-CoV-2 et de COVID-19, plusieurs médicaments couramment utilisés en rhumatologie ont été proposés comme traitements potentiels pour COVID-19. La chloroquine et l'hydroxychloroquine (HCQ) sont des agents antipaludiques à activité immuno-modulatrice largement utilisés en rhumatologie. Ces agents présentent également une activité antivirale bien connue, à large spectre [9]. Ces médicaments agissent en augmentant le pH endosomal et en inhibant un Toll-like Récepteur (TLR) pour interférer avec la fusion virale/cellulaire, ainsi qu'en interférant avec la glycosylation de l'ACE2, qui représente le récepteur cellulaire du virus [10]. Des études *in vitro* ont démontré une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 à des concentrations pouvant être obtenues de manière thérapeutique pour les doses utilisées en rhumatologie. De plus, l'activité immunomodulatrice de ces agents, qui limite l'activation immunitaire systémique associée à la COVID-19, pourrait agir en synergie avec les propriétés antivirales [11]. De nombreuses études cliniques menées en Chine sur des patients traités par COVID-19 ont démontré la supériorité du traitement par l'HCQ par rapport au placebo pour inhiber l'exacerbation de la pneumonie, améliorer les données d'imagerie, favoriser un état viral négatif et réduire l'évolution de la maladie en l'absence de réactions indésirables graves [12]. Par conséquent, plusieurs agences médicales réglementaires (dont la Chine et l'Italie) incluent la chloroquine et l'HCQ dans les recommandations pour le traitement de la COVID-19 [13][14]. Une étude française récente portant sur 36 patients a indiqué que l'ajout d'azithromycine à l'HCQ permettait de réduire davantage la charge virale [15]. En outre, le rôle de l'HCQ a été souligné dans le traitement de l'infection par COVID pendant la grossesse [16]. Le développement du syndrome de libération de cytokines et des anomalies des lymphocytes T joue un rôle clé dans la progression de COVID-19. Dans ces circonstances, la stimulation virale persistante entraîne une augmentation significative des cytokines circulantes telles que l'interleukine (I) L-6, l'IL-10 et le TNF- $\alpha$ . Les taux de ces cytokines sont en corrélation négative avec le nombre absolu de lymphocytes, ce qui provoque

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.03.013>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le doi ci-dessus.

<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2020.03.010>

1169-8330/© 2020 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

l'épuisement et l'apoptose des lymphocytes T qui peuvent déclencher des dommages tissulaires inflammatoires [17].

L'IL-6 joue un rôle central dans la pathogenèse du syndrome de libération de cytokines associé au SRAS-CoV-2 et, par conséquent, le tocilizumab, un anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur de l'IL-6, a gagné en intérêt comme traitement potentiel de la COVID-19. Une étude rétrospective portant sur 21 patients atteints de COVID-19 grave a montré qu'un traitement par le tocilizumab à raison de 4 à 8 mg/kg améliore la saturation en oxygène et les anomalies visibles au scanner, le nombre de lymphocytes et normalise les niveaux de PCR chez la plupart des patients [18]. L'essai clinique randomisé sur la sécurité et l'efficacité du tocilizumab dans le COVID-19 est toujours en cours (ChiCTR2000029765). Les recommandations chinoises ont introduit le tocilizumab comme option pour les patients souffrant d'une maladie pulmonaire bilatérale étendue ou pour les patients gravement malades présentant des taux élevés d'IL-6 [14]. Sur la base des données chinoises, l'AIFA a lancé le 17 mars une étude prospective sur l'utilisation du tocilizumab pour la maladie COVID-19 dans un groupe de patients qui présentent une insuffisance respiratoire intubée dans les premières 24 heures, en plus d'une étude qui recueille des données sur les patients déjà traités, intubés ou non, avant l'approbation du registre (TOCOVID). Aucune donnée n'est encore disponible sur l'introduction du tocilizumab chez les patients COVID-19 présentant des stades précoces d'insuffisance respiratoire, mais dans la littérature rhumatologique, l'intérêt majeur d'un traitement précoce par ce médicament sur la progression des dommages dus à l'inflammation a été bien documenté. Certaines directives régionales [13] ont introduit le dosage de l'IL-6 avec un seuil supérieur à 20 pg/mL comme critère de traitement par le tocilizumab. Une étude portant sur 188 patients aura lieu en Chine du 10 février au 10 mai. Le laboratoire Roche a déclaré lundi 16 mars qu'il avait fait don en février d'une valeur 14 millions de yuans (2,2 millions de dollars) de tocilizumab. Sur la base de ces données, une étude sera lancée aux États-Unis et en France, utilisant un autre anticorps monoclonal anti-récepteur IL-6, le sarilumab, pour le COVID-19.

Le SRAS-CoV-2 présente plusieurs similitudes avec le SRAS-CoV, la souche de coronavirus responsable de la pandémie de SRAS de 2002. Les deux virus utilisent les protéines Spike (S) pour engager leur récepteur cellulaire, ACE2, dans l'invasion cellulaire [19]. L'expression de l'ACE2 est régulée à la hausse par l'infection par le CoV-2 du SRAS et la stimulation des cytokines inflammatoires [20]. Dans l'infection par le SRAS-CoV, les protéines S peuvent induire la perte de l'ectodomaine de l'ACE2, un processus étroitement lié à la production de TNF $\alpha$  [21]. Cette perte d'activité de l'ACE2 causée par l'excrétion a été associée à des lésions pulmonaires en raison de l'activité accrue du système rénine-angiotensine [22]. Bien que principalement démontrée pour le SRAS-CoV, l'homologie entre les structures des protéines S suggère que la protéine S du SARSCoV-2 pourrait également présenter un mécanisme similaire [23]. L'augmentation de la production de TNF $\alpha$  pourrait donc faciliter l'infection virale et causer des dommages aux organes. En effet, un traitement anti-TNF $\alpha$  a été suggéré comme option thérapeutique possible dans le cadre de COVID-19 [24] et un essai randomisé étudiant l'adalimumab dans COVID-19 a récemment été enregistré (ChiCTR2000030089).

Par ailleurs, l'IL-1 joue également un rôle essentiel dans le syndrome de libération de cytokines, et elle pourrait être impliquée dans la pneumonie interstitielle de COVID-19. De plus, les données d'un essai de phase 3 avec anakinra, un inhibiteur de l'IL-1, dans la septicémie, montrent des avantages anti-inflammatoires en l'absence d'événements indésirables [25]. L'endocytose dépendante de la clathrine est cruciale pour l'invasion virale des pneumocytes [26]. Ce processus est favorisé par les membres de la famille des kinases (NAK), qui ont été proposés pour limiter le trafic viral intracellulaire. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase, destinés

aux membres de la famille NAK, ont montré une bonne activité antivirale in vitro [27]. Les inhibiteurs JAK, dont le baricitinib, le ruxolitinib et le fedratinib, montrent la capacité d'inhiber la NAK, limitant également la réponse inflammatoire systémique et la production de cytokines par l'inhibition de la voie canonique JAK-STAT [28]. Bien que le baricitinib soit le seul inhibiteur de la voie JAK qui atteint des concentrations plasmatiques suffisantes pour inhiber les membres de la NAK à des doses thérapeutiques et bien tolérées [29], le seul médicament actuellement étudié dans le cadre de la COVID-19 est le ruxolitinib (ChiCTR2000029580). Les inquiétudes concernant ces traitements découlent du fait que dans les premiers stades de la réponse innée à COVID-19, et aux virus en général, la famille des interférons joue un rôle important dans la réponse rapide à l'agent pathogène, et nous connaissons la capacité du système JAK/STAT à réduire la réponse du système IFN qui est une explication à la fréquence plus élevée d'infections herpétiques observée avec ces traitements [30]. Cependant, une étude pilote ouverte (ClinicalTrials.gov:NCT04320277) a débuté le 24 mars dans le but d'évaluer le pourcentage de patients qui ont besoin de soins intensifs.

L'état actuel montre que des perspectives anciennes et nouvelles s'ouvrent pour les médicaments anti-rhumatismaux dans le traitement de cette pandémie, et de nombreux groupes italiens de rhumatologie [31] luttent pour apporter leur contribution dans ce qui semble être une pathologie aux aspects multidisciplinaires. La physiopathologie de certaines maladies rhumatismales inflammatoires et l'examen des effets indésirables liés aux médicaments peuvent aider à faire des choix thérapeutiques au cours de cette pandémie du XXI<sup>e</sup> siècle.

## Déclaration de liens d'intérêts

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

## Références

- [1] <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed March 12, 2020.
- [2] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529–39.
- [3] Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020;92:433–40.
- [4] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
- [5] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
- [6] Xu XV, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m606>.
- [7] Zhou F, Yu T, Fan G, et al. Clinical course and mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6726\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6726(20)30566-3).
- [8] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*: 202003.00026v1.
- [9] 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. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:297–308.
- [10] Vincent MJ, Bergeron E, Bennett S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal* 2005;2:69.
- [11] 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;30:269–71.
- [12] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* 2020;14:72–3.
- [13] Lombardia SR. Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19. SIMIT, Edizione marzo 2020. <https://www.omceoch.it/storage/attachments/Ebka.COVID19%20linee%20guida%20trattamento%2011MAR.pdf.pdf>, access march 2020.
- [14] NHCoMAHA. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (7th interim edition). China. 2020. [Available from:

- <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- [15] Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- [16] Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa114>.
- [17] Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364>.
- [18] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *ChinaXiv:20200300026*. 2020.
- [19] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ace2 and tmprss2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- [20] Wang P-H. Increasing Host Cellular Receptor—Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression by Coronavirus may Facilitate 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.24.963348>.
- [21] Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, et al. Modulation of TNF- $\alpha$ -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- $\alpha$  production and facilitates viral entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(22):7809–14.
- [22] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112–6.
- [23] Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica* 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.
- [24] Deng X, Yu X, Pei J. Regulation of interferon production as a potential strategy for COVID-19 treatment. *arXiv preprint arXiv* 2020, 200300751.
- [25] Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome. *Crit Care Med* 2016;44:275–81.
- [26] Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharmaceut Anal* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
- [27] Pu S-Y, Xiao F, Schor S, et al. Feasibility and biological rationale of repurposing sunitinib and erlotinib for dengue treatment. *Antiviral research* 2018;155:67–75.
- [28] Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395:e30–1.
- [29] Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).
- [30] Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018;128:3041–52.
- [31] Lucchino B, Di Franco M, Conti F. COVID-19: An unexpected indication for anti-rheumatic therapies? *Rheumatology* 2020, in press.

Maurizio Benucci<sup>a,\*</sup>

Arianna Damiani<sup>a</sup>

Maria Infantino<sup>b</sup>

Mariangela Manfredi<sup>b</sup>

Luca Quartuccio<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Rheumatology Unit, Azienda Sanitaria USL-Toscana Centro, Hospital S. Giovanni di Dio, Via Torregalli 3, 50143 Florence, Italy*

<sup>b</sup> *Immunology and Allergology Laboratory Hospital S. Giovanni di Dio, Azienda USL-Toscana Centro, Florence, Italy*

<sup>c</sup> *Clinic of Rheumatology, Department of Medicine (DAME), ASUFC, Udine, Italy*

\* Auteur correspondany.

Adresse e-mail :

[maurizio.benucci@uslcentro.toscana.it](mailto:maurizio.benucci@uslcentro.toscana.it)

(M. Benucci)