

Disponible en ligne à
www.catie.ca/fr/traitementactualites

Table des matières

I COVID-19

- | | |
|--|----|
| A. Le molnupiravir se montre prometteur | 1 |
| B. La plitidepsine : un extrait d'une créature marine est mis à l'épreuve contre la COVID-19 | 3 |
| C. On étudie la famille des interférons afin de mieux comprendre la COVID-19 et son traitement | 5 |
| D. On mène une étude de phase II sur l'interféron bêta inhalé | 8 |
| E. Une étude torontoise sur l'interféron lambda donne des résultats prometteurs contre la COVID-19 | 10 |
| F. La dexaméthasone et la COVID-19 | 13 |
| G. On mène des essais cliniques du ciclésonide inhalé contre le SRAS-CoV-2 | 15 |

I COVID-19

A. Le molnupiravir se montre prometteur

Le molnupiravir est un médicament antiviral expérimental dont on évalue actuellement les effets chez les personnes atteintes du syndrome respiratoire aigu sévère au coronavirus 2 (SRAS-CoV-2). Ce dernier cause les symptômes regroupés sous le nom de maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19. Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous présentons quelques renseignements sur les origines de ce médicament et l'état actuel de son développement.

Le molnupiravir a été mis au point par des scientifiques affiliés à l'Université Emory d'Atlanta. Le médicament porte également les noms de code MK-4482 et EIDD-2801.

Comment il fonctionne

Nous offrons ci-dessous une explication simplifiée du mode d'action du molnupiravir. Ce dernier est un analogue d'une molécule naturelle appelée cytidine, qui est un nucléoside. On dit alors que le molnupiravir appartient à la classe des analogues nucléosidiques. Les cellules utilisent la cytidine pour fabriquer des brins d'ARN. Aux «yeux» des cellules, le molnupiravir ressemble à la cytidine (d'où le terme analogue). Lorsque les cellules fabriquent des molécules d'ARN et que le molnupiravir est présent à des concentrations élevées, les cellules se trompent et se mettent à incorporer ce dernier dans l'ARN. Cette erreur donne lieu à la fabrication de brins d'ARN défectueux. Puisque l'ARN est essentiel à la

produit par



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

construction de nouvelles copies des coronavirus, dont le SRAS-CoV-2, la présence d'ARN défectueux fait en sorte que les copies virales fabriquées par les cellules infectées sont également défectueuses et incomplètes et ne peuvent être utilisées pour infecter d'autres cellules. Ainsi, la production de nouveaux coronavirus ralentit énormément ou s'arrête.

De nombreux laboratoires qui étudient actuellement le SRAS-CoV-2 utilisent des animaux comme le hamster syrien (ou hamster doré) ou le furet parce qu'ils sont vulnérables à l'infection par ce virus. Lors d'expériences de laboratoire sur des hamsters et des furets, le molnupiravir s'est révélé très efficace pour prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2. De plus, le médicament réduisait efficacement la quantité de virus produite par les animaux infectés s'il était administré peu de temps après l'infection.

En combinaison

Le médicament favipiravir est approuvé au Japon pour le traitement des infections grippales graves. Il se vend sous le nom de marque Avigan. Utilisé seul, le favipiravir exerce une activité antivirale modeste contre le SRAS-CoV-2. Cependant, les résultats d'expériences de laboratoire utilisant une combinaison de favipiravir et de molnupiravir laissent croire que l'activité antivirale de la combinaison est significativement plus forte que celle de l'un ou l'autre de ces médicaments utilisé seul chez des hamsters infectés par le SRAS-CoV-2.

Innocuité

Au cours des 25 dernières années, on a dû arrêter le développement de certains analogues nucléosidiques expérimentaux parce qu'ils endommageaient une composante importante des cellules, soit les mitochondries. Celles-ci fonctionnent comme un genre de centrale électrique et produisent l'énergie nécessaire aux cellules. Lorsque les mitochondries sont endommagées, les cellules ne reçoivent pas assez d'énergie et risquent de mal fonctionner ou de mourir.

Le molnupiravir a été mis à l'épreuve dans le cadre d'expériences de laboratoire sur des cellules hépatiques humaines. Les résultats obtenus après 14 jours consécutifs d'exposition des cellules au

médicament ont révélé que le molnupiravir ne nuisait pas aux centrales électriques cellulaires. Des expériences à long terme sur des cellules, des rats et des chiens sont en cours pour évaluer l'innocuité de ce médicament. Les données à court terme sont très prometteuses dans la mesure où aucune préoccupation relative à l'innocuité n'a été soulevée. Il semble tout particulièrement que le molnupiravir ne cause pas de mutations dans les cellules saines.

Développement clinique

La compagnie pharmaceutique Merck a pris les rênes du développement clinique du molnupiravir et a publié les données d'un essai clinique de phase I. Durant ce dernier, 65 volontaires en bonne santé sans COVID-19 ont pris des doses différentes du molnupiravir pendant une période allant jusqu'à cinq jours et demi.

Cette étude a permis de constater que le molnupiravir était bien absorbé et généralement sans danger. Le médicament n'a causé aucun effet secondaire grave, ni décès. Dans l'ensemble, le molnupiravir semblait être mieux toléré que le placebo, et seule une minorité des volontaires ont signalé des effets secondaires modérés comme des maux de tête ou des diarrhées. Chez une personne, une dose très élevée du molnupiravir semble avoir provoqué une éruption cutanée temporaire. L'analyse des échantillons de sang et d'urine n'a pas révélé d'effet important du médicament sur les marqueurs biologiques.

Notons que l'absorption du molnupiravir ne diminue pas de manière significative lorsqu'il est pris avec de la nourriture.

Le molnupiravir en est maintenant aux essais cliniques de phase II/III. Dans ces études, le médicament est administré par voie orale sous forme de capsules toutes les 12 heures, et les doses varient comme suit :

- 200 mg
- 400 mg
- 800 mg

Étude de phase II

Lors de la récente Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI), la chercheuse

Wendy Painter, M.D., a présenté des données limitées d'un essai contrôlé contre placebo du molnupiravir chez des personnes atteintes de COVID-19 qui n'avaient aucune autre maladie ou infection.

L'étude a porté sur 75 adultes présentant des signes ou symptômes d'une maladie respiratoire. Dans chaque cas, un test par PCR (réaction en chaîne de la polymérase) a révélé la présence du SRAS-CoV-2. Les participants ont été affectés au hasard pour recevoir le molnupiravir ou le placebo dans un rapport de 2 à 1. Les membres du groupe molnupiravir ont pris les différentes doses de ce dernier sous forme de capsules deux fois par jour pendant cinq jours. Nous regroupons ci-dessous les résultats obtenus sous l'effet des différentes doses du molnupiravir comparativement au placebo.

Les tests de dépistage du SRAS-CoV-2 ont donné des résultats positifs dans les proportions suivantes selon le jour :

Jour trois

- molnupiravir : 20 %
- placebo : 28 %

Jour cinq

- molnupiravir : 0 %
- placebo : 24 %

Le résultat se rapportant au jour 5, soit l'absence de SRAS-CoV-2 détectable, a été observé peu importe la dose de molnupiravir utilisée. Le médicament n'a pas causé d'effet secondaire grave, et aucun détail concernant d'éventuels effets secondaires légers ou modérés n'a été fourni. Ces résultats indiquent que le molnupiravir peut réduire rapidement la quantité de SRAS-CoV-2 s'il est administré relativement tôt dans le cours de la COVID-19 chez des personnes non hospitalisées.

En voie de développement

Pour d'autres essais cliniques du molnupiravir, on a inscrit des personnes malades de la COVID-19 dont un certain nombre étaient hospitalisées. Des études se poursuivent dans de nombreux pays, notamment les suivants :

- Canada (Hôpital général de Toronto)
- France
- Israël
- Philippines

- Russie
- Espagne
- Afrique du Sud
- Royaume-Uni
- Ukraine

Merck effectue également des tests pour évaluer la possibilité d'interactions entre le molnupiravir et d'autres médicaments.

Les essais cliniques décrits ci-dessus prendront fin dans quelques mois. Si les études confirment l'efficacité et l'innocuité du molnupiravir, il est très probable que Merck remettra de la documentation aux autorités de réglementation dès cet été, d'abord aux États-Unis puis dans l'Union européenne et au Canada, afin d'obtenir l'approbation de la mise en vente de son médicament.

RÉFÉRENCES :

1. Painter WP, Holman W, Bush JA, *et al.* Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021; sous presse.
2. Sticher ZM, Lu G, Mitchell DG, *et al.* Analysis of the potential for N4-hydroxycytidine to inhibit mitochondrial replication and function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020 Jan 27;64(2):e01719-19.
3. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, *et al.* SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021.
4. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature Microbiology*. 2021 Jan;6(1):11-18.
5. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJF, *et al.* Molnupiravir (EIDD-2801) inhibits SARS-CoV-2 replication and enhances the efficacy of favipiravir in a Syrian hamster infection model. *déposée*.
6. Painter W, Sheahan T, Baric R, *et al.* Reduction in infectious SARS-CoV-2 in a treatment study of COVID-19 with molnupiravir. In: Program and abstracts of the *Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 6 to 10 March 2021. Abstract 777.

B. La plitidepsine : un extrait d'une créature marine est mis à l'épreuve contre la COVID-19

Dans l'espoir de traiter ou de prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2, des scientifiques tentent actuellement de repositionner des médicaments déjà approuvés pour le traitement d'autres maladies.

À titre d'exemple, notons que le stéroïde dexaméthasone, dont nous parlons en détail plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*, s'est déjà révélé capable d'améliorer les chances de survie de personnes hospitalisées pour la COVID-19 qui recevaient un supplément d'oxygène ou une ventilation mécanique invasive. Cet effet de la dexaméthasone était sans doute attribuable à la réduction de l'inflammation grave associée aux symptômes graves de la COVID-19. Il se peut également que la dexaméthasone exerce d'autres effets contre cette maladie nouvelle qui n'ont pas encore été élucidés.

La dexaméthasone est également utilisée dans le cadre d'un traitement contre un cancer des cellules B appelé myélome multiple. En raison de ce lien, certaines équipes de recherche d'Espagne et des États-Unis croient qu'un autre médicament contre le myélome multiple, soit la plitidepsine, pourrait être repositionné pour le traitement éventuel de la COVID-19.

Mini-usine biologique

Comme de nombreux virus, lorsque le SRAS-CoV-2 infecte une cellule, il tente de s'emparer de la machinerie biologique de celle-ci afin de l'utiliser à ses propres fins. Autrement dit, le SRAS-CoV-2 (et presque tous les autres virus) tente de transformer les cellules infectées en mini-usines à virus afin qu'elles fabriquent des copies virales infectieuses en masse. Pour réussir cet exploit, le SRAS-CoV-2 s'empare du contrôle de la machinerie cellulaire, et plus particulièrement des parties de la cellule responsables de la production de protéines. L'une des usines cellulaires qui participent à la production de protéines a reçu de la part des scientifiques l'étiquette d'eEF1A (facteur d'élongation de la traduction eucaryote 1A).

Plusieurs virus entravent l'activité ou tentent de saisir le contrôle de l'eEF1A, notamment le virus de la grippe, le VIH et maintenant le SRAS-CoV-2.

La plitidepsine dans le laboratoire

Pour fabriquer la plitidepsine, un médicament servant au traitement du myélome multiple, une compagnie espagnole du nom de PharmaMar a extrait un composé se trouvant dans des créatures marines appelées ascidies. Dans les expériences de laboratoire sur des cellules infectées par le

SRAS-CoV-2, l'administration de très faibles concentrations de plitidepsine peut réduire significativement la production de ce virus. Notons que la plitidepsine est également active contre un variant courant du SRAS-CoV-2 appelé B117.

Lors d'expériences sur des souris infectées par le SRAS-CoV-2, la plitidepsine a fait diminuer de près de 100 fois la quantité de virus et a réduit significativement l'inflammation pulmonaire causée par le SRAS-CoV-2.

La plitidepsine chez l'humain

PharmaMar a mené une étude de phase I/II sur la plitidepsine. L'équipe de recherche a administré par voie intraveineuse une des doses suivantes du médicament à trois groupes de personnes pendant trois jours consécutifs :

- 1,5 mg
- 2,0 mg
- 2,5 mg

Selon PharmaMar, la plitidepsine a réduit la quantité de SRAS-CoV-2 de 50 % au jour sept et de 70 % au jour 15. La compagnie a affirmé que 81 % des participants ont pu quitter l'hôpital après 15 jours ou moins.

PharmaMar a élargi son étude en recrutant davantage de personnes. La compagnie poursuit également des discussions avec les autorités de réglementation à propos d'un essai clinique de phase III.

Notons que les doses de plitidepsine utilisées dans cette étude étaient relativement faibles et, selon la compagnie, « bien tolérées par les patients et provoquaient très peu d'effets secondaires ».

Ce dernier point revêt une grande importance parce que les médicaments qui agissent sur les processus cellulaires (au lieu de combattre directement le virus) risquent de nuire aux cellules et de provoquer ainsi des effets secondaires. Cependant, à l'instar de la plupart des médicaments éprouvés pour le traitement de la COVID-19, la plitidepsine ne serait utilisée que pour une courte période, ce qui réduirait le risque d'effets secondaires.

À l'avenir

La combinaison de plitidepsine et de dexaméthasone a été utilisée sans danger lors d'essais cliniques menés chez des personnes souffrant de myélome multiple. Cela soulève la possibilité que ces deux médicaments puissent être testés également chez des personnes éprouvant de graves symptômes de la COVID-19.

La plitidepsine doit être administrée par voie intraveineuse, ce qui n'est pas idéal durant cette pandémie qui ne cesse d'éprouver les établissements de santé et d'accabler leur personnel. Si le médicament se révèle efficace lors des essais cliniques futurs, PharmaMar décidera peut-être d'investir dans la recherche nécessaire à la conception d'une formulation orale de la plitidepsine ou d'un analogue.

Vu que la plitidepsine agit sur des processus cellulaires plutôt que directement contre le virus, il est probable qu'elle conservera son activité antivirale contre les variants du SRAS-CoV-2, ainsi que d'autres coronavirus. Cette dernière propriété pourrait la rendre très utile si jamais une autre pandémie à coronavirus devait se produire.

RÉFÉRENCES :

1. Martinez MA. Plitidepsin: a repurposed drug for the treatment of COVID-19. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021; sous presse.
2. White KM, Rosales R, Yildiz S, *et al.* Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science*. 2021 Feb 26;371(6532):926-931.
3. Wong JP, Damania B. SARS-CoV-2 dependence on host pathways. *Science*. 2021 Feb 26;371(6532):884-885.
4. Reuschl AK, Thorne L, Zuliani Alvarez L, *et al.* Host-directed therapies against early-lineage SARS-CoV-2 retain efficacy against B117 variant. *BioRxiv* [Preprint]. 2021 Jan 24: 2021.01.24.427991.

C. On étudie la famille des interférons afin de mieux comprendre la COVID-19 et son traitement

Le syndrome respiratoire aigu sévère au coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) provoque des symptômes regroupés sous le nom de maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19. Chez de nombreuses personnes qui contractent ce virus, soit jusqu'à 40 % selon certains, l'infection ne provoque aucun symptôme. Une portion des personnes infectées éprouvent

cependant des symptômes semblables à ceux de la grippe. Chez une proportion plus faible d'entre elles, les symptômes peuvent s'aggraver considérablement et inclure des problèmes respiratoires voire la pneumonie.

Ce sont les interactions entre le SRAS-CoV-2 et le système immunitaire qui expliquent la réponse de l'organisme au virus. Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous résumons des recherches récentes qui décrivent certains des événements immunologiques qui se produisent après l'infection par un coronavirus. La connaissance de ces événements peut aider à expliquer pourquoi certains traitements potentiels, notamment des membres de la famille des interférons, sont actuellement à l'étude contre le coronavirus responsable de la pandémie actuelle. En explorant en profondeur la réponse immunologique à l'infection par le SRAS-CoV-2, on arrivera peut-être à expliquer certaines des complications qui se produisent chez des personnes atteintes de COVID-19.

L'entrée du virus

Les cellules qui tapissent le nez, la gorge et les parties supérieures des poumons sont habituellement les premiers sites du corps où les rencontres entre le système immunitaire et les microbes inhalés ont lieu. Le SRAS-CoV-2 entre dans les cellules en utilisant une protéine (ou récepteur) appelée ACE2 qui se trouve à la surface des cellules.

Aussitôt que le virus a pénétré dans une cellule, sa présence devrait déclencher l'équivalent cellulaire de plusieurs alarmes. Les cellules sont munies de capteurs internes dont le rôle consiste à détecter les microbes envahissants. Si ces capteurs détectent la présence du SRAS-CoV-2, ils déclenchent une série d'actions qui provoquent rapidement la production d'une famille de molécules appelées interférons qui servent à la transmission de signaux.

Introduction aux interférons

Il existe trois principaux types d'interférons :

- Type 1 : interféron alpha et sous-types comme l'interféron alpha-1, 2, 3, etc.; interféron bêta et sous-types; plusieurs interférons moins bien étudiés comme l'interféron delta

- Type 2 : interféron gamma
- Type 3 : interféron lambda et sous-types comme l'interféron lambda-1, 2, 3, etc.

Pour être capable de répondre à un interféron, la surface des cellules doit être munie d'une protéine appelée récepteur d'interféron. Certains récepteurs sont sensibles à un type d'interféron particulier, alors que d'autres récepteurs sont sensibles à d'autres types.

Mode d'action des interférons

Ce qui suit est une explication largement simplifiée de la façon dont les interférons agissent lors des stades initiaux d'une infection virale. Une fois produit, l'interféron incite des gènes cellulaires à fabriquer des protéines qui accomplissent les tâches suivantes :

- limiter la capacité des cellules infectées à produire des copies du SRAS-CoV-2
- aviser les cellules avoisinant la cellule infectée de l'invasion virale en cours afin que les cellules non infectées puissent prendre des mesures pour se protéger
- activer des cellules du système immunitaire afin qu'elles viennent en aide à la cellule infectée
- aider les cellules sentinelles du système immunitaire à apprendre l'identité du microbe envahissant
- améliorer le fonctionnement des cellules T, telles les cellules CD4+ et CD8+, afin qu'elles libèrent des substances antivirales susceptibles de détruire les cellules infectées par le virus

La rapidité détermine tout

Des scientifiques qui étudient les virus et le système immunitaire ont affirmé que «le moment où la production d'interférons a lieu est crucial en raison de son influence sur la réponse immunitaire à l'infection virale». Autrement dit, la production d'interférons doit être déclenchée très tôt dans le cours de l'infection virale afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles quant à la réduction de la propagation de l'infection.

Virus et SRAS-CoV-2

Comme les interférons constituent un élément très important de la défense immunitaire contre les

virus, ces derniers ont conçu des moyens d'entraver l'activité des interférons.

Des scientifiques qui ont mené des expériences de laboratoire sur des cellules infectées par le SRAS-CoV-2 ont constaté que ce virus pouvait affaiblir ou retarder la production d'interférons.

Quelques études ont permis de constater que, parfois, les interférons étaient à peine détectables chez des personnes aux prises avec un cas modéré ou grave de la COVID-19. Lors de certaines expériences, un taux très faible ou l'absence d'interférons dans le sang coïncidait avec une concentration très élevée de SRAS-CoV-2 dans le corps.

Examiner le SRAS-CoV-1 à la recherche d'indices

En 2003 est survenue une éclosion de pneumonies graves (SRAS) causées par le virus SRAS-CoV-1. L'analyse de ce virus a révélé qu'il portait dans son matériel génétique les instructions nécessaires à la fabrication de nombreuses protéines susceptibles d'entraver les interférons. Ces protéines virales avaient pour effet de limiter la production et l'activité de ceux-ci.

Le SRAS-CoV-1 et le SRAS-CoV-2 se ressemblent dans une proportion de 82 % à peu près. Il est donc très probable que le SRAS-CoV-2 porte des instructions dans son matériel génétique qui lui permettent de fabriquer des protéines qui affaiblissent et limitent la production et l'activité des interférons. Bien que les résultats préliminaires d'expériences de laboratoire semblent indiquer cette similarité, il faut encore qu'ils soient confirmés.

Tirs amis et gènes défectueux

Lors d'une étude d'envergure menée auprès d'un millier de personnes atteintes de COVID-19 et souffrant de pneumonie, l'équipe de recherche a déterminé qu'environ 10 % d'entre elles avaient des anticorps qui s'attaquaient aux interférons et les rendaient inutiles. Ces anticorps étaient présents dans les échantillons de sang prélevés chez certaines personnes avant l'arrivée de la COVID-19, ce qui soulève la possibilité que l'infection par le SRAS-CoV-2 n'ait pas déclenché la production d'anticorps susceptibles d'attaquer les interférons. Dans la présente étude, la plupart des personnes (94 %) qui avaient ces anticorps étaient des hommes. L'âge

des personnes dont le sang contenait ces anticorps allait de 25 à 87 ans, mais 50 % d'entre elles avaient entre 65 et 87 ans. Ces personnes vivaient sur des continents différents et représentaient une variété de groupes ethnoraciaux. Les anticorps en question ciblaient une forme d'interféron particulière, soit l'interféron alpha.

L'équipe de recherche d'une étude différente a découvert des défauts dans les gènes qui produisent l'interféron alpha chez certaines personnes gravement malades de la COVID-19. L'équipe a comparé les gènes de 659 malades dans un état critique aux gènes de 534 personnes infectées par le SRAS-CoV-2 qui n'avaient aucun symptôme ou que des symptômes légers. Dans environ 4 % des cas critiques, les personnes en question avaient très peu d'interféron alpha dans leur sang, ainsi que des gènes défectueux.

Lorsqu'on les considère ensemble, les résultats de ces deux études expliquent probablement pourquoi à peu près 14 % des personnes qui contractent le SRAS-CoV-2 éprouvent des symptômes graves de l'infection.

Des données de recherche récentes soulèvent la possibilité que des anticorps s'attaquant aux interférons soient présents chez plus de 14 % des personnes gravement malades de la COVID-19. Les recherches en question sont toutefois controversées parce qu'elles n'ont pas obtenu l'appui de nombreux scientifiques et des données probantes sont nécessaires pour en confirmer les résultats.

Attaquer les anticorps

La présence d'anticorps s'attaquant aux interférons a été détectée pour la première fois dans les années 1980 chez des personnes souffrant de la maladie auto-immune lupus qui étaient traitées par interféron alpha et interféron bêta.

Les résultats des études menées auprès de personnes gravement malades de la COVID-19 sont intrigants et étonnants et devraient servir de point de départ à de nombreuses autres recherches centrées sur les questions suivantes :

- Pourquoi certaines personnes atteintes de COVID-19 ont-elles des anticorps qui s'attaquent à l'interféron alpha; jouent-ils un rôle utile?

- Dans quelle mesure le problème des anticorps s'attaquant à l'interféron alpha est-il répandu?
- Les anticorps qui s'attaquent à l'interféron alpha se trouvent-ils couramment chez les personnes âgées?
- Les anticorps qui s'attaquent à l'interféron alpha sont-ils liés à d'autres problèmes de santé, notamment la vulnérabilité accrue à d'autres infections virales et au cancer?
- Chez les personnes atteintes de COVID-19 qui ont des anticorps s'attaquant principalement à l'interféron alpha, pourquoi les autres interférons ne sont-ils pas ciblés?
- Les études mentionnées ont évalué les taux d'interférons dans le sang. Serait-il utile de mesurer les taux d'interférons dans les poumons aussi?

Nouvelles approches

En théorie, il serait possible de concevoir des contre-mesures pour aider les personnes atteintes de COVID-19 qui sont porteuses d'anticorps s'attaquant aux interférons. À titre d'exemple, notons que certaines équipes de recherche ont proposé de filtrer le sang de ces personnes dans l'espoir d'expulser ces anticorps. Cependant, même une filtration efficace ne répondrait pas à la question de savoir pourquoi les anticorps sont apparus initialement et quel sous-groupe de cellules B les a fabriqués. Si les cellules responsables de la production de ces anticorps ne sont pas supprimées, elles continueront sans doute à produire des anticorps qui s'attaqueront aux interférons.

Il vaut la peine de souligner que, dans les études mentionnées, la vaste majorité (98 %) des anticorps s'attaquaient à l'interféron alpha, alors que les 2 % restants ciblaient l'interféron bêta. Environ le tiers des personnes présentant ces anticorps qui ont contracté la pneumonie sont décédées. Il pourrait donc être utile d'effectuer des tests sur d'autres membres de la famille des interférons chez des personnes gravement malades de la COVID-19, notamment les suivants :

- interféron bêta
- interféron lambda

Les interférons : l'usage précoce contre l'usage tardif

Des expériences sur des cellules et des animaux portent à croire que, en général, les interférons jouent un rôle clé très tôt dans le processus d'une infection virale. Lors des stades initiaux de l'infection, les interférons semblent faciliter le déclenchement de plusieurs activités défensives. Cependant, lors des stades plus avancés de l'infection, les grandes quantités d'interférons risquent de ne pas être utiles et pourraient même nuire.

Des expériences de laboratoire sur des animaux portent à croire que, lorsque des interférons de type 1 sont administrés tardivement dans le cours d'une maladie, ils peuvent inciter le système immunitaire à transmettre des signaux chimiques qui suppriment la capacité de l'organisme à combattre les infections. Cela peut se produire de plusieurs façons, notamment par l'affaiblissement de la capacité des cellules CD8+ à s'attaquer aux cellules infectées par des virus ou encore par l'incitation à l'autodestruction des cellules non infectées en très grand nombre.

Ces résultats portent collectivement à croire que le moment de commencer le traitement aux interférons contre la COVID-19 doit être choisi avec soin.

RÉFÉRENCES :

1. Lucas C, Wong P, Klein J, *et al.* Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):463-469.
2. King C, Sprent J. Dual nature of type I interferons in SARS-CoV-2-induced inflammation. *Trends in Immunology*. 2021; *sous presse*.
3. Park A, Iwasaki A. Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host and Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):870-878.
4. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, *et al.* Type I interferons in infectious disease. *Nature Reviews Immunology*. 2015 Feb;15(2):87-103.
5. Hoagland DA, Møller R, Uhl SA, *et al.* Leveraging the antiviral type I interferon system as a first line of defense against SARS-CoV-2 pathogenicity. *Immunity*. 2021 Jan 29; S1074-7613(21)00040-6.
6. Van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, *et al.* COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *Journal of Pathology*. 2021; *sous presse*.
7. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, *et al.* Impaired type 1 interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718-724.

8. Bastard P, Rosen LV, Zhang Q, *et al.* Autoantibodies against type 1 interferons in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
9. Zhang Q, Bastard P, Bolze A. Life-threatening COVID-19: Defective interferons unleash excessive inflammation. *Med*. 2020 Dec 18;1(1):14-20.
10. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, *et al.* Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research*. 2020 Jun;178:104791.
11. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):907-923.
12. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, *et al.* SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerging Microbes and Infections*. 2020 Dec;9(1):1418-1428.
13. Durbin RK, Kotenko SV, Durbin JE. Interferon induction and function at the mucosal surface. *Immunological Reviews*. 2013 Sep;255(1):25-39.
14. Briard B, Place DE, Kanneganti TD. DNA sensing in the innate immune response. *Physiology*. 2020 Mar 1;35(2):112-124.
15. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nature Reviews Microbiology*. 2009 Feb;7(2):99-109.
16. Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020 Nov; 21(11):678-695.
17. Calabrese LH, Winthrop K, Strand V, *et al.* Type I interferon, anti-interferon antibodies, and COVID-19. *Lancet Rheumatology*. 2021; *sous presse*.

D. On mène une étude de phase II sur l'interféron bêta inhalé

Les interférons jouent un rôle important dans les défenses du système immunitaire contre les virus. La recherche porte à croire que les cellules infectées par le SRAS-CoV-2 peuvent produire des protéines qui suppriment la production d'interférons. De plus, il semble que ce coronavirus incite les cellules infectées à produire des protéines qui affaiblissent l'activité des interférons. Il est possible que ces propriétés du SRAS-CoV-2 contre les interférons expliquent en partie sa capacité de provoquer une grave maladie chez des personnes vulnérables. Lors de certaines études, on a trouvé très peu d'interférons détectables dans le sang de personnes gravement malades de la COVID-19. Dans certains cas, les faibles taux d'interférons étaient associés à la production d'anticorps qui s'attaquaient aux interférons, et plus particulièrement à l'interféron alpha. Cela soulève la possibilité que des traitements fondés sur d'autres membres de la famille des interférons puissent être utiles.

Étude pilote

Une équipe de recherche d'Angleterre a mené une étude pilote comparant l'interféron bêta aérosolisé à un placebo. Il s'agissait d'un essai clinique randomisé à double insu et contrôlé contre placebo. Les deux interventions ont été administrées une fois par jour pendant jusqu'à 14 jours consécutifs à des personnes hospitalisées pour la COVID-19.

Les personnes qui recevaient l'interféron bêta étaient deux fois plus susceptibles de voir leur état s'améliorer et de se remettre plus rapidement que les personnes recevant le placebo. D'autres études se poursuivent chez des personnes atteintes de COVID-19.

Détails de l'étude

La corporation Synairgen a fourni de l'interféron bêta-1a purifié pour cette étude. Le médicament était administré à raison de 6 millions d'unités internationales (UI) par jour. L'interféron bêta et le placebo étaient administrés sous forme de gouttelettes minuscules (aérosols) que l'on inhalait à l'aide d'un nébuliseur.

Les 98 personnes inscrites à l'étude avaient le profil moyen suivant au début de celle-ci :

- âge : 57 ans
- 59 % d'hommes; 41 % de femmes
- 80 % étaient Blancs, et 20 % étaient des personnes de couleur
- 54 % avaient des comorbidités : hypertension, cancer, maladie cardiovasculaire, diabète, maladie pulmonaire chronique
- 77 % se faisaient administrer de l'oxygène par masque ou pince nasale
- présence de symptômes de la COVID-19 pendant 10 jours avant l'introduction des interventions à l'étude

Le suivi a duré jusqu'à 28 jours.

Résultats

Les personnes qui recevaient de l'interféron bêta étaient plus susceptibles de se remettre, et ce, plus rapidement que celles recevant le placebo.

Cependant, au 28^e jour de l'étude, l'équipe médicale a donné congé aux membres des deux groupes dans des proportions semblables, soit 81 % des personnes

traitées par interféron bêta et 75 % des personnes du groupe placebo.

Effets secondaires

Comme l'interféron était livré directement dans la gorge, les voies aériennes et les poumons, plutôt que dans le sang, il n'a causé que des effets secondaires limités, le plus fréquent desquels était un mal de tête, dans les proportions suivantes :

- interféron bêta : 15 %
- placebo : 10 %

Davantage de personnes traitées par interféron bêta se sont plaintes d'une toux.

On a déploré trois décès durant l'étude, tous dans le groupe placebo.

À retenir

Cette étude pilote a été bien conçue. Ses résultats sont encourageants, mais pas définitifs. Elle a été conçue pour évaluer l'impact de l'interféron bêta sur la survie. Des études de plus grande envergure seront nécessaires pour éclaircir définitivement le rôle que joue l'interféron bêta chez les personnes atteintes de COVID-19 et pour déterminer son impact sur la survie. Des essais de phase II et III de l'interféron bêta aérosolisé sont en cours.

RÉFÉRENCES :

1. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, *et al.* Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Feb;9(2):196-206.
2. Peiffer-Smadja N, Yazdanpanah Y. Nebulised interferon beta-1a for patients with COVID-19. *Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Feb;9(2):122-123.
3. Synairgen plc. Synairgen announces that dosing has commenced with its inhaled interferon beta product in US government-funded NIH ACTIV-2 trial in COVID-19 outpatients. Press release. 15 February 2021.
4. Lucas C, Wong P, Klein J, *et al.* Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):463-469.
5. King C, Sprent J. Dual nature of type I interferons in SARS-CoV-2-induced inflammation. *Trends in Immunology*. 2021; sous presse.
6. Park A, Iwasaki A. Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host and Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):870-878.

7. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, *et al.* Type I interferons in infectious disease. *Nature Reviews Immunology*. 2015 Feb; 15(2):87-103.
8. Hoagland DA, Møller R, Uhl SA, *et al.* Leveraging the antiviral type I interferon system as a first line of defense against SARS-CoV-2 pathogenicity. *Immunity*. 2021 Jan 29; S1074-7613(21)00040-6.
9. Van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, *et al.* COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *Journal of Pathology*. 2021; *sous presse*.
10. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, *et al.* Impaired type 1 interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718-724.
11. Bastard P, Rosen LV, Zhang Q, *et al.* Autoantibodies against type 1 interferons in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
12. Zhang Q, Bastard P, Bolze A. Life-threatening COVID-19: Defective interferons unleash excessive inflammation. *Med*. 2020 Dec 18;1(1):14-20.
13. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, *et al.* Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research*. 2020 Jun;178:104791.
14. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):907-923.
15. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, *et al.* SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerging Microbes and Infections*. 2020 Dec;9(1):1418-1428.

E. Une étude torontoise sur l'interféron lambda donne des résultats prometteurs contre la COVID-19

Des expériences de laboratoire sur des cellules et des animaux ont révélé que l'infection par le SRAS-CoV-2 était associée à une réduction de la production de protéines appelées interférons. Ces protéines aident les cellules à résister aux infections virales ou, si elles sont déjà infectées, à ralentir la production de nouvelles copies du virus envahissant. Les interférons peuvent également mobiliser le système immunitaire afin qu'il leur vienne en aide.

La famille des interférons inclut un membre appelé interféron lambda. Il existe plusieurs sous-types de ce dernier, dont l'interféron lambda-1, l'interféron lambda-2, etc. Les cellules qui tapissent les poumons et les intestins sont sensibles à l'interféron lambda. Dans les expériences de laboratoire sur des cellules et des virus, l'interféron lambda fait preuve d'une puissante activité antivirale et n'est pas généralement associé à l'inflammation.

Il existe une version à action prolongée de l'interféron lambda-1 à laquelle on a donné le nom de peg-interféron-lambda-1. Ce dernier a déjà été mis à l'épreuve chez plus de 3000 personnes atteintes d'une hépatite virale. Dans les études en question, le médicament s'est révélé aussi efficace et plus tolérable que l'interféron alpha.

Des expériences de laboratoire ont permis de constater que l'interféron lambda pouvait réduire la production de SRAS-CoV-2 chez des souris. Tous les résultats se rapportant à l'interféron lambda portent à croire qu'il mérite d'être mis à l'épreuve chez des personnes atteintes de COVID-19.

À Toronto, une équipe de recherche dirigée par Jordan Feld, M.D., a mené une étude pilote randomisée à double insu et contrôlée contre placebo sur le peg-interféron-lambda-1 (que nous appelons désormais interféron lambda pour simplifier). Cette étude a porté sur des personnes qui en étaient aux stades précoces de la COVID-19. L'équipe a constaté que l'interféron lambda «accélérait le déclin viral chez des patients externes atteints de COVID-19 et augmentait la proportion de patients atteignant la clairance virale avant le jour 7». L'équipe de recherche a ajouté que l'interféron lambda avait le potentiel «de prévenir la détérioration clinique et d'écourter la période d'excrétion virale».

Détails de l'étude

L'équipe de recherche a inscrit des volontaires dans de nombreuses cliniques de Toronto. L'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée par un frottis nasal dans tous les cas.

Les volontaires avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- âge : 46 ans
- 42 % d'hommes, 58 % de femmes
- 52 % étaient Blancs, 48 % étaient des personnes de couleur
- 19 % n'avaient aucun symptôme de la COVID-19
- charge virale supérieure à un million de copies/ml
- la plupart éprouvaient des symptômes légers ou modérés de la COVID-19

Vingt-neuf personnes ont reçu une seule injection d'interféron lambda (180 microgrammes), et

30 autres ont reçu une faible solution saline en guise de placebo, également par injection.

Les participants ont appris à effectuer des frottis nasaux afin de prélever des échantillons de virus aux fins des analyses.

Une équipe infirmière a suivi les participants pendant jusqu'à deux semaines.

Résultats

Les procédures employées lors des essais cliniques, notamment la randomisation, l'usage de placebos et le double insu, sont utiles parce qu'elles aident à éviter une éventuelle partialité lors de l'interprétation des résultats. En théorie, la randomisation faciliterait la répartition égale des participants à un essai clinique, de sorte que le groupe recevant le médicament actif et le groupe recevant le placebo comptent un nombre comparable de membres présentant des caractéristiques différentes.

Malgré la randomisation, au début de cette étude, la quantité de virus était plus élevée chez les personnes affectées au groupe interféron lambda. Nonobstant cette différence initiale, la quantité de virus a diminué significativement chez les personnes qui ont reçu subséquemment de l'interféron lambda. La baisse la plus importante s'est produite chez les personnes dont la charge virale était supérieure à un million de copies/ml au début de l'étude. Au jour 7 de l'étude, la charge virale était indétectable dans les proportions suivantes :

- interféron lambda : 79 %
- placebo : 38 %

Les personnes recevant l'interféron lambda ont éliminé le SRAS-CoV-2 plus rapidement (sept jours) que les personnes recevant le placebo (10 jours).

Effets secondaires et complications

L'équipe de recherche a évalué les symptômes au début de l'étude puis de façon régulière durant celle-ci. Les symptômes ont été classés comme suit :

- gastro-intestinaux
- symptômes affectant l'humeur
- musculaires et osseux
- neurologiques

- respiratoires
- cutanés
- systémiques

Selon l'équipe : « Dans l'ensemble, les symptômes dans les deux groupes étaient légers ou modérés, et nous n'avons constaté aucune différence entre les groupes quant à la fréquence ou à la gravité des symptômes dans les sept catégories ».

Sept membres du groupe interféron lambda ont qualifié leurs symptômes de graves à plusieurs reprises; il s'agissait généralement d'une perte temporaire de l'odorat et du goût. Notons que ces symptômes auraient pu être attribuables à l'infection par le SRAS-CoV-2.

Sept participants du groupe placebo ont qualifié leurs symptômes de graves à plusieurs reprises; il s'agissait notamment de fièvres, de frissons, de frémissements et de fatigue.

Notons que les symptômes se sont atténués au cours de l'étude.

Les symptômes respiratoires — douleurs thoraciques, toux, écoulements nasaux, essoufflements et maux de gorge — se sont atténués plus rapidement chez les personnes recevant l'interféron lambda.

Tests de laboratoire

Les taux d'enzymes hépatiques dans le sang ont augmenté légèrement chez la plupart des personnes recevant l'interféron lambda. Seulement deux personnes de ce groupe ont toutefois connu une augmentation grave de leurs taux d'enzymes hépatiques, soit le taux d'ALT chez une personne et le taux d'AST chez l'autre. À titre de comparaison, notons que trois personnes dans le groupe placebo avaient un taux très élevé d'ALT et une autre avait un taux très élevé d'AST.

Inflammation et coagulation

Le D-dimère est une petite protéine sanguine dont le taux augmente en présence d'inflammation ou d'un excès de caillots sanguins. Au début de l'étude, les taux de D-dimère étaient élevés dans les deux groupes, mais ils ont baissé significativement par la suite chez les personnes recevant l'interféron lambda. Ce résultat est prometteur.

Consultations à l'hôpital

Cinq personnes se sont présentées dans un service des urgences à la recherche de soins dans les 14 jours suivant leur admission à l'étude, comme suit :

- groupe interféron lambda : une personne
- groupe placebo : quatre personnes

Ces cinq personnes se sont toutes rendues à l'urgence parce que leurs symptômes respiratoires s'aggravaient, mais une seule personne de chaque groupe a été hospitalisée :

- groupe interféron lambda : essoufflement attribuable à un caillot sanguin dans le poumon
- placebo : essoufflement attribuable aux complications de la COVID-19

Personne n'est décédé durant l'étude.

À retenir

Une seule injection sous-cutanée d'interféron lambda a donné lieu à un délai de clairance plus court du SRAS-CoV-2 par rapport au placebo. Cet effet de l'interféron lambda s'est révélé le plus important chez les personnes présentant des quantités élevées de SRAS-CoV-2.

L'interféron lambda a été bien toléré et n'a provoqué que des effets secondaires semblables à ceux du placebo. Notons qu'environ 20 % des personnes inscrites à l'étude n'avaient pas de symptômes de la COVID-19 à leur admission. Dans ce sous-groupe, aucun effet secondaire ne s'est produit après l'introduction du traitement par interféron lambda. Ces résultats pourraient surprendre certaines personnes parce que les interférons ont historiquement la réputation de provoquer des effets secondaires désagréables. Cette réputation est due au fait que les interférons, spécifiquement l'interféron alpha, devaient être injectés de façon répétée sur une longue période chez les personnes atteintes du virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, dans l'étude sur la COVID-19, une seule injection était suffisante parce que les cellules qui sont sensibles à l'interféron lambda sont réparties de façon limitée dans le corps. Cela devrait rassurer les personnes qui aimeraient éventuellement s'inscrire aux études futures sur l'interféron lambda et la COVID-19.

En conclusion, étant donné qu'une seule injection d'interféron lambda est bien tolérée et possède une bonne activité antivirale, ce médicament constitue un candidat très prometteur pour les recherches futures sur les personnes atteintes de COVID-19. La compagnie californienne Eiger Biopharmaceuticals a entamé des discussions avec la Food and Drug Administration des États-Unis dans l'espoir de mener un essai de phase II/III de l'interféron lambda chez des personnes atteintes de COVID-19.

RÉFÉRENCES :

1. Feld JJ, Kandel C, Biondi MJ, *et al.* Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomized trial. *Lancet Respiratory Medicine*. 2021; *sous presse*.
2. Lucas C, Wong P, Klein J, *et al.* Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):463-469.
3. King C, Sprent J. Dual nature of type I interferons in SARS-CoV-2-induced inflammation. *Trends in Immunology*. 2021; *sous presse*.
4. Park A, Iwasaki A. Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host and Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):870-878.
5. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, *et al.* Type I interferons in infectious disease. *Nature Reviews Immunology*. 2015 Feb; 15(2):87-103.
6. Hoagland DA, Møller R, Uhl SA, *et al.* Leveraging the antiviral type I interferon system as a first line of defense against SARS-CoV-2 pathogenicity. *Immunity*. 2021 Jan 29; 51(2):374-386.
7. Van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, *et al.* COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *Journal of Pathology*. 2021; *sous presse*.
8. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, *et al.* Impaired type 1 interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718-724.
9. Bastard P, Rosen LV, Zhang Q, *et al.* Autoantibodies against type 1 interferons in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
10. Zhang Q, Bastard P, Bolze A. Life-threatening COVID-19: Defective interferons unleash excessive inflammation. *Med*. 2020 Dec 18;1(1):14-20.
11. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, *et al.* Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research*. 2020 Jun;178:104791.
12. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):907-923.
13. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, *et al.* SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerging Microbes and Infections*. 2020 Dec;9(1):1418-1428.
14. Durbin RK, Kotenko SV, Durbin JE. Interferon induction and function at the mucosal surface. *Immunological Reviews*. 2013 Sep;255(1):25-39.

15. Briard B, Place DE, Kanneganti TD. DNA sensing in the innate immune response. *Physiology*. 2020 Mar 1;35(2):112-124.
16. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nature Reviews Microbiology*. 2009 Feb;7(2):99-109.
17. Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020 Nov;21(11):678-695.
18. Calabrese LH, Winthrop K, Strand V, et al. Type I interferon, anti-interferon antibodies, and COVID-19. *Lancet Rheumatology*. 2021; sous presse.

F. La dexaméthasone et la COVID-19

Chez la plupart des personnes qui le contractent, le SRAS-CoV-2 ne cause que des symptômes légers, voire aucun. Il n'empêche toutefois qu'une minorité considérable de personnes infectées éprouvent des symptômes graves, notamment des difficultés respiratoires, une toux et, dans certains cas, une pneumonie. Comme les poumons sont enflammés et subissent des lésions, ils réussissent moins efficacement à extraire de l'oxygène de l'air et à échanger celui-ci contre du dioxyde de carbone, un produit de déchets. Pour cette raison, certaines personnes hospitalisées pour la COVID-19 ont besoin d'un supplément d'oxygène ou, dans les cas très graves, d'une ventilation mécanique invasive.

Une équipe de recherche du Royaume-Uni a mené une étude d'envergure auprès de personnes hospitalisées pour la COVID-19. L'équipe a réparti celles-ci au hasard pour recevoir une des interventions suivantes :

- une faible dose quotidienne du stéroïde dexaméthasone (6 mg) pour une période maximale de 10 jours + des soins de soutien
- des soins de soutien seulement

En tout, 23 % des personnes traitées par dexaméthasone et 26 % des personnes non traitées sont décédées pendant l'étude. Notons cependant que les résultats ont différé chez les personnes qui recevaient un soutien respiratoire (terme de l'équipe de recherche). Parmi les personnes qui recevaient un tel soutien, dont une ventilation mécanique invasive, 29 % de celles traitées à la dexaméthasone sont mortes, comparativement à 41 % des personnes n'ayant pas reçu ce stéroïde. Cette étude a donc permis de constater que la dexaméthasone peut sauver la vie de certaines

personnes atteintes de COVID-19, mais d'autres recherches sont nécessaires.

Détails de l'étude

Comme cet essai clinique s'est déroulé durant la première vague de la COVID-19, l'équipe de recherche a extrait peu de données des dossiers hospitaliers des malades.

Le profil moyen des participants était le suivant au début de l'étude :

- âge : 66 ans
- 64 % d'hommes, 36 % de femmes
- 56 % avaient au moins une affection sous-jacente, dont les suivantes :
 - maladie cardiaque : 27 %
 - diabète : 24 %
 - maladie pulmonaire chronique : 21 %

Soutien respiratoire :

- 60 % recevaient un supplément d'oxygène
- 16 % subissaient une ventilation mécanique invasive
- 24 % ne recevaient aucune de ces interventions

L'équipe de recherche a recueilli des données aux fins d'une analyse provisoire. Elle s'intéressait à déterminer les taux de survie 28 jours après l'admission des participants à l'étude.

En tout, 6 425 personnes ont été réparties au hasard dans un rapport de 2 à 1 pour recevoir une des interventions suivantes :

- dexaméthasone + soins de soutien : 4 321 personnes
- soins de soutien seulement : 2 104 personnes

Résultats

À première vue, l'effet global de la dexaméthasone sur la survie risque de paraître modeste, car les taux de décès ont été les suivants :

- dexaméthasone + soins de soutien : 23 %
- soins de soutien seulement : 26 %

Cependant, lorsque l'équipe a tenu compte de l'ampleur du « soutien respiratoire » (ventilation mécanique invasive, oxygénothérapie) en cours

dès le début de l'étude, elle a constaté de grandes différences par rapport au nombre de décès, comme suit :

Ventilation mécanique invasive

- dexaméthasone + soins de soutien : taux de décès de 29 %
- soins de soutien seulement : taux de décès de 41 %

Parmi les personnes qui recevaient de l'oxygène au début de l'étude, mais pas de ventilation mécanique, les taux de décès ont été les suivants :

- dexaméthasone + soins de soutien : 23 %
- soins de soutien seulement : 26 %

Il importe de souligner la répartition des décès parmi les personnes qui ne recevaient aucun soutien respiratoire au début de l'étude, soit :

- dexaméthasone + soins de soutien : 18 %
- soins de soutien seulement : 14 %

Compte tenu de ces facteurs et d'autres, l'équipe de recherche a déclaré ceci :

«... la dexaméthasone n'a exercé aucun effet clair chez les patients ne recevant aucun soutien respiratoire [au début de l'étude].»

L'équipe a également affirmé que «les patients qui subissaient une ventilation mécanique invasive [au début de l'étude] étaient plus jeunes de 10 ans en moyenne que les patients ne recevant aucun soutien respiratoire et ils éprouvaient des symptômes depuis sept jours de plus en moyenne avant la randomisation».

D'autres résultats

Les personnes recevant la dexaméthasone ont passé une journée de moins à l'hôpital que les personnes n'ayant pas reçu ce médicament.

À retenir

Cette étude britannique a découvert un rôle clair pour la dexaméthasone dans les soins prodigués à certaines personnes hospitalisées pour la COVID-19. Spécifiquement, le médicament est utile aux personnes recevant un soutien respiratoire, soit une ventilation mécanique invasive ou un supplément

d'oxygène. Notons toutefois que la dexaméthasone n'a pas procuré de bienfaits aux personnes qui ne recevaient pas de soutien respiratoire au début de l'étude.

Selon l'équipe de recherche, les bienfaits des stéroïdes «pour les infections respiratoires virales graves reposent sur la sélection de la bonne dose au bon moment pour la bonne personne».

Plusieurs équipes de recherche ont laissé entendre que le SRAS-CoV-2 semblait causer une production importante de virus tôt dans le cours de la COVID-19. Durant ce stade, les stéroïdes et les autres traitements qui suppriment l'inflammation pourraient compromettre également la capacité du système immunitaire à contenir le virus. Selon les équipes, il est possible que la réponse immunitaire soit excessive, voire nuisible, durant les stades avancés de la COVID-19. Pour cette raison, les stéroïdes et les autres médicaments qui servent à calmer le système immunitaire pourraient être plus utiles durant ces stades.

À l'avenir

Cette étude qui a examiné les taux de survie 28 jours après l'admission des participants est importante. Même si de nombreux participants se sont rétablis et ont quitté l'hôpital, le suivi continu et l'équipe de recherche compte effectuer des analyses pour évaluer l'impact de la dexaméthasone sur la survie à long terme.

L'équipe infirmière a évalué un grand nombre de volontaires en vue de leur participation éventuelle à cette étude de recherche, et elle en a exclu 1707 pour des raisons peu claires. Il est possible que certaines personnes aient été exclues parce qu'elles souffraient d'affections médicales préexistantes qui auraient rendu l'usage de stéroïdes dangereux, comme les suivantes :

- diabète non maîtrisé
- un état de confusion ou de désorientation, une perte de mémoire et/ou l'incapacité de penser clairement
- cancer
- immunosuppression attribuable à des médicaments donnés à la suite d'une greffe d'organe ou à des troubles auto-immuns comme l'arthrite

Cette équipe de recherche n'a pas évalué l'impact des stéroïdes sur la réplication du SRAS-CoV-2. Cette question importante devrait être abordée lors des études futures sur les stéroïdes. Des recherches de laboratoire donnent à penser que la dexaméthasone peut entraver la capacité du SRAS-CoV-2 à entrer dans les cellules. La question se pose alors de savoir si ce médicament possède une activité antivirale importante chez les personnes atteintes de COVID-19.

RÉFÉRENCES :

1. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
2. Normand ST. The RECOVERY Platform. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 25;384(8):757-758.
3. Matthay MA, Thompson BT. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID-19: addressing uncertainties. *Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Dec;8(12):1170-1172.
4. Zhang Y, Hu S, Wang J, *et al*. Dexamethasone inhibits SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus viropexis by binding to ACE2. *Virology*. 2021 Feb;554:83-88.
5. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, *et al*. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *Journal of Virology*. 2020 Dec 9;95(1):e01648-20.

G. On mène des essais cliniques duciclesonide inhalé contre le SRAS-CoV-2

Chez certaines personnes, l'infection par le SRAS-CoV-2 cause une inflammation des poumons et la pneumonie. Lors d'un essai clinique randomisé d'envergure particulier, on a constaté que le stéroïde réduisait le risque de décès chez des personnes hospitalisées pour la COVID-19 qui recevaient également un soutien respiratoire (supplément d'oxygène, ventilation mécanique invasive).

Des équipes de recherche poursuivent leurs expériences sur la dexaméthasone et d'autres stéroïdes chez des personnes atteintes de COVID-19. Le ciclesonide figure parmi les stéroïdes qui ont suscité de l'intérêt. Ce médicament se vend sous les formes suivantes :

- Omaris : vaporisateur nasal utilisé pour soulager les écoulements nasaux, les éternuements et d'autres symptômes associés aux allergies saisonnières

- Alvesco : aérosol inhalé par la bouche pour traiter les symptômes de l'asthme (difficulté à respirer, sifflements)

Des expériences de laboratoire sur des cellules portent à croire que le ciclesonide possède une puissante activité antivirale contre le SRAS-CoV-2.

Les résultats d'expériences menées avant l'arrivée de la COVID-19 auprès de personnes asthmatiques portent à croire que la majorité du ciclesonide aérosolisé reste dans les poumons après l'inhalation.

À en croire certains rapports, le ciclesonide aurait figuré dans le traitement réussi de certains cas de pneumonie liée à la COVID-19. L'ensemble des données (études de laboratoire et rapports de cas) indique que le ciclesonide mérite d'être testé pour aider à prévenir et peut-être même à traiter la COVID-19. Des essais cliniques de ce médicament sont en cours chez des personnes atteintes de COVID-19 à l'Université McGill à Montréal, en Corée du Sud et en Suède.

RÉFÉRENCES :

1. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, *et al*. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *Journal of Virology*. 2020 Dec 9;95(1):e01648-20.
2. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
3. Matthay MA, Thompson BT. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID-19: addressing uncertainties. *Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Dec;8(12):1170-1172.
4. Zhang Y, Hu S, Wang J, *et al*. Dexamethasone inhibits SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus viropexis by binding to ACE2. *Virology*. 2021 Feb;554:83-88.

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par courriel à info@catie.ca.*

Crédits

Auteur

Révision

Traduction

Sean Hosein

RonniLyn Pustil

Alain Boutilier

© CATIE, vol. 33, n° 2
mars 2021

ISSN 2369-9183

Le présent document a été produit grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada. Les opinions exprimées ne représentent pas nécessairement celles de l'Agence de la santé publique du Canada.

Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

Les publications de CATIE

TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à *TraitementActualités* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne.

Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

Infos hépatite C

Bulletin électronique de CATIE qui paraît régulièrement et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca

Via le Web : www.catie.ca

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;
www.twitter.com/CATIEInfo

par la poste : 555, rue Richmond Ouest,
bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1
Canada