

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

Table des matières

I AGENTS ANTIVIRAUX CONTRE LA COVID-19

A. L'interprétation de certains essais cliniques sur la COVID-19 pose problème	1
B. Le remdésivir : historique et innocuité	2
C. Résultats préliminaires d'une étude contrôlée contre placebo sur le remdésivir	4
D. Le remdésivir va de l'avant	5
E. Un essai sur le rétablissement trouve qu'un stéroïde bon marché peut réduire la mortalité liée à la COVID-19	7
F. Kaletra : du VIH au SRAS à la COVID-19	7
G. La trithérapie à l'interféron bêta + Kaletra + ribavirine	9
H. Les essais cliniques d'EIDD-2801 démarrent	10
I. Pepcid pourrait-il aider les personnes atteintes de COVID-19?	12

J. L'interféron lambda a-t-il du potentiel contre la COVID-19?	13
K. Un essai sur le rétablissement ne trouve aucun bienfait clinique de l'hydroxychloroquine contre la COVID-19	13
L. La chloroquine, l'hydroxychloroquine et les préoccupations soulevées par les essais cliniques sur la COVID-19	14
M. L'hydroxychloroquine peut-elle prévenir la COVID-19?	15

I AGENTS ANTIVIRAUX CONTRE LA COVID-19

A. L'interprétation de certains essais cliniques sur la COVID-19 pose problème

Lorsque la pandémie de COVID-19 a commencé à déferler sur le monde, de nombreux essais cliniques ont été lancés pour mettre à l'épreuve contre cette infection des médicaments qui étaient déjà approuvés pour le traitement d'autres affections (habituellement une infection virale ou une maladie inflammatoire).

Face à l'urgence provoquée par la pandémie, plusieurs des essais initiaux ont été conçus hâtivement et mis sur pied rapidement. Par

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

conséquent, nombre d'entre eux n'ont pas donné de réponses définitives à des questions biomédicales importantes, surtout en ce qui concerne le traitement de la COVID-19.

Une équipe de chercheurs de l'Université Johns Hopkins a passé en revue 201 essais cliniques sur la COVID-19 qui avaient été planifiés ou mis sur pied durant les trois premiers mois de la pandémie. Les chercheurs ont constaté que plusieurs essais «manquent de caractéristiques susceptibles d'optimiser leur valeur scientifique». Ils ont souligné spécifiquement les faiblesses suivantes :

«Comme le tiers des essais excluent des points d'aboutissement cliniques, que près de la moitié comptent moins de 100 patients et que les deux tiers sont des essais ouverts, grand nombre de ces études ne donneront vraisemblablement que des données préliminaires se rapportant à l'innocuité et à l'efficacité d'un traitement quelconque contre la COVID-19».

Et d'ajouter les chercheurs :

«Nos résultats justifient à la fois l'optimisme et la prudence. De nombreux essais enregistrés sur la COVID-19 ont été conçus de manière expéditive, et bien que les séries de cas et les essais à volet unique aient une certaine valeur et puissent donner des signes précoces, les études randomisées fournissent des données probantes de meilleure qualité et maximiseront les chances de trouver des traitements efficaces et sûrs durant cette vague de la pandémie. Les essais conçus de cette façon nécessitent cependant un financement adéquat, ainsi que du leadership scientifique, d'autant plus que les cliniciens de première ligne s'occupent à sauver des vies. De plus, il est important que les résultats intermédiaires, les biomarqueurs ou les échelles cliniques soient étroitement et directement liés à ce qui importe le plus aux soignants et aux patients : l'amélioration des chances de se remettre de la COVID-19».

À la lumière de ces problèmes et d'autres, il s'écoulera peut-être pas mal de temps avant que des résultats définitifs soient disponibles à l'égard des nombreux traitements faisant actuellement l'objet d'essais cliniques sur la COVID-19. Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous examinons plusieurs des principaux traitements candidats contre la COVID-19. Un numéro futur examinera d'autres

interventions potentielles contre celle-ci, y compris des approches centrées sur le système immunitaire.

RÉFÉRENCES :

1. Mehta HB, Ehrhardt S, Moore TJ, *et al.* Characteristics of registered clinical trials assessing treatments for COVID-19: a cross-sectional analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e039978.
2. Hwang TJ, Carpenter D, Lauffenburger JC, *et al.* Failure of investigational drugs in late-stage clinical development and publication of trial results. *JAMA Internal Medicine*. 2016; 176(12):1826-1833.
3. Parks JM and Smith JC. How to discover antiviral drugs quickly. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(23): 2261-2264.
4. Bauchner H, Fontanarosa PB. Randomized clinical trials and COVID-19: Managing expectations. Editorial. *JAMA*. 2020; *en voie d'impression*.

B. Le remdésivir : historique et innocuité

Le remdésivir (GS-5734) a été conçu originalement pour le traitement de l'infection au virus Ebola. Ce médicament s'est toutefois révélé moins efficace que d'autres lors des essais cliniques. Or, comme le remdésivir possédait de l'activité antivirale contre de nombreux virus à ARN, on l'a recyclé dans l'espoir de combattre le SRAS-CoV-2, le virus responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

Le remdésivir est un analogue nucléotidique et est classé comme «promédicament» par les chimistes médicaux. Les promédicaments ne possèdent pas d'activité antivirale inhérente. Ils doivent entrer dans une cellule et être activés par des enzymes présentes à l'intérieur de celle-ci. Une fois le processus d'activation terminé, la version activée du remdésivir a tendance à demeurer dans la cellule pour au moins une journée.

La chaîne d'assemblage virale

Lorsqu'un virus comme le SRAS-CoV-2 infecte une cellule, il s'empare des opérations de celle-ci. Essentiellement, le virus transforme la cellule en mini-usine à virus, la forçant à fabriquer des copies du SRAS-CoV-2 en grande quantité. Les copies virales sont assemblées dans une série d'étapes ressemblant à une chaîne d'assemblage manufacturière. Aux «yeux» de la cellule infectée, le remdésivir ressemble à une des composantes dont elle se servirait normalement pour faire des

copies du SRAS-CoV-2. Or, lorsque le remdésivir entre dans la cellule et devient une partie de la chaîne d'assemblage, il cause des problèmes et compromet la capacité de la cellule à faire des copies virales.

Entrée dans le corps

Le remdésivir doit être administré par perfusion intraveineuse. Si ce médicament est pris par voie orale, il est dégradé par le foie.

Interactions médicamenteuses potentielles

En théorie, le remdésivir pourrait interagir avec plusieurs enzymes du foie qui servent à dégrader d'autres médicaments. Les enzymes en question incluent les suivantes :

- CYP2C8
- CYP2D6
- CYP3A4

À la suite de la perfusion intraveineuse, le remdésivir entre rapidement dans les cellules. Son fabricant, Gilead Sciences, ne s'attend pas à constater d'interactions médicamenteuses importantes.

Selon la Food and Drug Administration américaine (FDA), les médecins ne devraient pas prescrire de chloroquine ou d'hydroxychloroquine aux personnes recevant le remdésivir, car ces autres médicaments pourraient réduire l'effet antiviral du remdésivir. La FDA n'est au courant d'aucun cas où une telle interaction a eu lieu, mais la possibilité existe, prévient-elle.

Une autre interaction médicamenteuse risque de se produire entre le remdésivir et le médicament metformine, qui est utilisé pour aider à réguler la glycémie. On a besoin de mieux comprendre cette interaction potentielle aussi.

Toxicité chez les animaux

Les expériences de laboratoire sur des cellules et des animaux constituent la première étape de l'exploration de la toxicité éventuelle d'un médicament. Les résultats de ces expériences peuvent servir de guide pour déterminer ce qui pourrait se passer chez une personne recevant le médicament en question. Notons cependant que

les effets observés chez les animaux ne se produisent pas toujours chez les humains.

Il ne semble pas que le remdésivir cause des mutations dans les cellules. Des expériences de laboratoire sur des cellules du foie laissent toutefois croire que le remdésivir peut causer des lésions hépatiques temporaires. Nous développons plus loin la question de l'impact du remdésivir sur le foie.

Études de phase I

Au moins quatre études de phase I (celles conçues principalement pour déterminer l'innocuité) ont été menées auprès de 138 volontaires humains en bonne santé. Lors de ces études, on a administré des doses de remdésivir allant de 3 à 225 mg en une seule perfusion intraveineuse. Des doses de 150 mg ont également été administrées par voie intraveineuse une fois par jour pendant sept ou 14 jours. Chez certaines de ces personnes, le remdésivir a causé une augmentation temporaire des enzymes du foie.

RÉFÉRENCES :

1. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(4):ofaa105.
2. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, *et al.* A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(24):2293-2303.
3. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, *et al.* Remdesivir: A review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. *ACS Central Science*. 2020;6(5):672-683.
4. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, *et al.* Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*. 2018;9(2):e00221-18.
5. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, *et al.* Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(20):6785-6797.
6. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, *et al.* Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2020;117(12):6771-6776.
7. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*. 2020;11(1):222.

8. Davies M, Osborne V, Lane S, *et al.* Remdesivir in treatment of COVID-19: A systematic benefit-risk assessment. *Drug Safety*. 2020;43(7):645-656.
9. Jorgensen SC, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: Review of pharmacology, pre-clinical data and emerging clinical experience for COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020; *en voie d'impression*.
10. Dolin R, Hirsch MS. Remdesivir – An important first step. *New England Journal of Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.
11. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.
12. Wang Y, Zhang D, Du G, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 30; 395(10238):1694.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.

C. Résultats préliminaires d'une étude contrôlée contre placebo sur le remdésivir

Des chercheurs d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie ont mené une étude randomisée, contrôlée contre placebo, sur le remdésivir chez des adultes hospitalisés pour la COVID-19. Dans l'ensemble, l'analyse a révélé que la période nécessaire au rétablissement des participants était plus courte chez les personnes traitées par remdésivir (11 jours) que chez les personnes traitées par placebo (15 jours). Ce résultat est significatif d'un point de vue statistique. Après 14 jours de suivi, 7 % des personnes traitées par remdésivir étaient décédées, contre 12 % dans le groupe placebo. Notons cependant que cette différence de survie n'est pas significative d'un point de vue statistique.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont choisi au hasard 531 personnes pour recevoir le remdésivir et 522 autres pour recevoir le placebo. Les deux interventions ont été administrées une fois par jour par voie intraveineuse. On a administré le remdésivir en une dose de 200 mg le premier jour, puis des doses quotidiennes de 100 mg ont été utilisées pendant les neuf jours subséquents.

Les participants avaient le profil moyen suivant au moment de leur admission à l'étude :

- âge : 59 ans
- 64 % d'hommes, 36 % de femmes
- affections sous-jacentes courantes : hypertension – 50 %; obésité – 37 %; diabète de type 2 – 30 %
- proportion de participants présentant au moins une affection sous-jacente : 27 %; proportion de participants présentant deux affections sous-jacentes ou davantage : 52 %

Résultats

Dans l'ensemble, les participants traités par remdésivir se sont rétablis plus rapidement, soit 11 jours contre 15 jours chez les participants du groupe placebo, un résultat significatif d'un point de vue statistique. Même si moins de personnes sont décédées dans le groupe remdésivir (7 %) que dans le groupe placebo (12 %), cette différence n'est pas significative du point de vue statistique. Notons que les données figurant dans l'analyse intermédiaire publiée à ce jour ont été recueillies pendant les 14 premiers jours de l'étude seulement. Le suivi continue, et les participants seront évalués pour une période maximale de 28 jours.

Effets indésirables

Le terme *effets indésirables* englobe tous les incidents malheureux qui peuvent se produire durant un essai clinique, y compris les effets secondaires des médicaments, les symptômes liés au processus pathologique sous-jacent et même les problèmes sans lien avec l'étude, tels les accidents.

Selon l'équipe de l'étude, il s'est produit une série de problèmes qui étaient «légèrement plus communs chez les patients du groupe placebo», y compris les suivants :

- insuffisance respiratoire aiguë
- hypotension grave
- pneumonie virale
- lésions rénales aiguës

Des effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels se sont produits chez 156 personnes dans les proportions suivantes :

- remdésivir : 29 %
- placebo : 33 %

Selon l'équipe, les taux d'effets indésirables étaient généralement semblables dans les deux groupes, à l'exception des suivants :

Anémie ou baisse d'hémoglobine

- remdésivir : 8 %
- placebo : 9 %

Lésion rénale aiguë ou autre problème de rein

- remdésivir : 7,4 %
- placebo : 7,3 %

Fièvre

- remdésivir : 5 %
- placebo : 3 %

Glycémie supérieure à la normale

- remdésivir : 4 %
- placebo : 3 %

Taux d'enzymes hépatiques supérieurs à la normale dans le sang

- remdésivir : 4 %
- placebo : 6 %

À retenir

À la lumière de ces résultats, l'équipe de recherche a fait les déclarations suivantes :

- «Nos résultats soulignent la nécessité de diagnostiquer les cas de COVID-19 et de commencer un traitement antiviral avant que la maladie pulmonaire ne progresse au point de nécessiter la ventilation mécanique.»
- «... étant donné la mortalité élevée [qui se produit] malgré l'usage de remdésivir, il est clair que le traitement reposant uniquement sur un médicament antiviral sera sans doute insuffisant.»

Nous parlons encore du remdésivir dans la prochaine section.

RÉFÉRENCES :

1. Dolin R, Hirsch MS. Remdesivir – an important first step. *New England Journal of Medicine*. 2020; en voie d'impression.
2. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; en voie d'impression.
3. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 30; 395(10238):1694.
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2020; en voie d'impression.

D. Le remdésivir va de l'avant

En plein milieu de cette urgence sanitaire majeure que constitue la propagation fulgurante de la COVID-19, des chercheurs ont réussi à mener une étude bien conçue pour comparer le remdésivir et un placebo. Nous résumons ici quelques questions soulevées par cette étude et d'autres sur le remdésivir.

Comparé au placebo, le remdésivir a réussi à écourter d'environ quatre jours le rétablissement de personnes souffrant de symptômes graves de la COVID-19. Autrement dit, les participants traités par remdésivir ont mis environ 11 jours à se remettre, contre 15 jours chez les participants du groupe placebo. On a également observé une tendance à la baisse de la mortalité parmi les personnes traitées par remdésivir, soit 7 % contre 12 % dans le groupe placebo, mais cette différence n'est pas significative d'un point de vue statistique. Ces résultats ont poussé des médecins non affiliés à l'étude à rédiger un éditorial dans le *New England Journal of Medicine* où ils affirment que «l'effet clinique du remdésivir a été relativement modeste».

Les bienfaits du traitement au remdésivir ont principalement été observés chez des personnes qui avaient initialement des symptômes graves (mais pas critiques) de la maladie. Dans ce sous-groupe, le rétablissement s'est produit après 12 jours sous l'effet du remdésivir et après 18 jours dans le groupe placebo.

Les médecins ont également souligné que les personnes qui avaient commencé l'étude avec «une maladie légère à modérée» ont connu un temps de rétablissement semblable à celui des personnes ayant reçu le placebo, soit cinq jours.

Les médecins ont affirmé que « le remdésivir n'a pas semblé améliorer les résultats chez les patients ayant besoin de ventilation mécanique ou d'oxygénation par membrane extracorporelle [ECMO], mais les estimations se rapportant au rétablissement nécessitent plus de suivi dans ce groupe ». L'ECMO consiste à extraire du sang du corps, à enlever du dioxyde de carbone puis à rajouter de l'oxygène avant de retourner le sang au corps.

Il importe de noter que les responsables de cet essai ont permis aux participants de recevoir une gamme d'autres traitements. Il sera important d'analyser les données pour déterminer l'impact éventuel que ces autres traitements auraient eu sur le rétablissement.

Une autre étude a comparé deux régimes différents du remdésivir, soit un traitement de cinq jours contre un traitement de 10 jours. Comme cette étude n'a pas inclus de placebo, il n'était pas possible de faire une évaluation globale du remdésivir. Il semble tout de même que les deux régimes aient eu la même efficacité.

Il faudra analyser des sous-groupes de participants de cette étude contrôlée contre placebo sur le remdésivir afin de déterminer toute différence éventuelle dans la réponse au traitement selon l'âge, le sexe ou le groupe ethnoracial.

Une compréhension évolutive

L'infection au SRAS-CoV-2 peut causer une gamme de symptômes graves chez certaines personnes. Le virus semble provoquer des complications touchant divers systèmes organiques, notamment les poumons, le cœur et les vaisseaux sanguins, le cerveau, le système nerveux, les reins, le foie et le système immunitaire. Chez certaines personnes, le virus cause de l'inflammation grave. Il est donc possible qu'une combinaison de médicaments — antiviraux, anti-inflammatoires puissants et anticoagulants — soit nécessaire.

Une épidémie soudaine

Le SRAS-CoV-2 a été isolé il y a six mois environ, puis il a fait éclater une pandémie mondiale. Normalement, les scientifiques mettent au moins plusieurs années à mettre au point des médicaments conçus pour traiter un virus émergent spécifique, et plus de temps encore pour créer un vaccin efficace dans bien des cas.

En réponse à la propagation soudaine et généralisée du SRAS-CoV-2, les chercheurs sont en train de recycler des médicaments existants conçus à d'autres fins. Les résultats se rapportant aux médicaments cliniques ne seront pas idéaux parce que ceux-ci n'ont pas été conçus pour s'attaquer au nouveau virus. Malgré ce bémol, les effets du remdésivir constituent un pas en avant important. Voici quelques questions à considérer en ce qui a trait à l'avenir du remdésivir :

- À quel moment dans le cours de la COVID-19 devrait-on commencer à prendre du remdésivir?
- Quels autres médicaments sont les meilleurs pour être combinés au remdésivir?
- Devrait-on commencer à prendre des antiviraux et des immunomodulateurs en même temps, ou existe-t-il un ordre préférable pour la prise de ces médicaments (une catégorie avant l'autre)?
- La perfusion intraveineuse est-elle la meilleure façon d'administrer le remdésivir? Gilead a commencé des essais cliniques sur une version inhalée de ce médicament.
- Quel sera le prix du remdésivir?

Accès

Au Canada et dans certains autres pays, on peut obtenir le remdésivir dans le cadre d'un programme d'accès élargi. Pour en savoir plus : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323761>

RÉFÉRENCES :

1. Dolin R, Hirsch MS. Remdesivir - An important first step. *New England Journal of Medicine*. 2020; en voie d'impression.
2. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; en voie d'impression.
3. Wang Y, Zhang D, Du G, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 30; 395(10238):1694.
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2020; en voie d'impression.

E. Une étude sur le rétablissement trouve qu'un stéroïde bon marché peut réduire la mortalité liée à la COVID-19

Des chercheurs du Royaume-Uni ont lancé l'essai Recovery pour mettre à l'épreuve plusieurs traitements potentiels contre l'infection au SRAS-CoV-2. Une analyse préliminaire a révélé que certaines personnes hospitalisées pour la COVID-19 étaient moins susceptibles de mourir après avoir reçu le stéroïde dexaméthasone.

Lors de l'essai Recovery, 2 104 patients hospitalisés pour la COVID-19 ont été répartis au hasard pour recevoir la dexaméthasone à raison de 6 mg une fois par jour, sous forme de comprimé ou par injection, pendant 10 jours. Les chercheurs les ont comparés à 4 321 personnes qui ont reçu les soins standards au cours de la même période. Les participants ont été suivis pendant une période qui s'est étendue jusqu'à 28 jours.

Résultats

L'analyse a révélé que la dexaméthasone avait l'impact suivant :

- réduction de la mortalité de 33 % chez les personnes sous ventilateur
- réduction de la mortalité de 20 % chez les autres personnes ayant reçu de l'oxygène d'appoint (mais pas sous ventilateur)

Ces réductions des taux de mortalité sont significatives d'un point de vue statistique et n'ont pas été observées chez les personnes recevant les soins standards.

La dexaméthasone n'a eu aucune incidence sur la survie des personnes n'ayant pas reçu de ventilation mécanique ou d'oxygène d'appoint.

Au cours de la durée complète de l'étude (28 jours), le taux de mortalité parmi les patients sous dexaméthasone a diminué globalement de 17 %. Les personnes qui avaient besoin de ventilation ont connu le plus de bienfaits sous l'effet de la dexaméthasone.

Les résultats complets de l'analyse de la dexaméthasone seront publiés à l'avenir.

La dexaméthasone est prescrite depuis des décennies pour traiter les affections inflammatoires. Elle est offerte en versions génériques et coûte relativement peu.

RÉFÉRENCE :

Oxford University. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one-third in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19. *Press Release*. 16 June 2020.

F. Kaletra : du VIH au SRAS à la COVID-19

L'un des médicaments qui fait l'objet de nombreuses expérimentations chez des personnes atteintes de COVID-19 est une formulation à dose fixe de deux médicaments : le lopinavir + le ritonavir. Cette formulation se vend sous le nom de marque Kaletra au Canada et dans d'autres pays, et il en existe des versions génériques. Il se vend aussi sous le nom d'Aluvia dans certains pays.

Le lopinavir est le médicament antiviral actif dans Kaletra. La dose relativement faible du ritonavir est présente pour retarder la dégradation du lopinavir et pour augmenter ainsi les concentrations de ce dernier dans le corps. Cela permet aux patients de prendre Kaletra une ou deux fois par jour seulement. La faible dose du ritonavir ne possède aucune activité antivirale.

Pendant la première décennie du 21^e siècle, Kaletra figurait parmi les agents les plus utilisés dans les combinaisons de médicaments anti-VIH. Au fil du temps, cependant, Kaletra s'est fait remplacer par des traitements plus puissants et mieux tolérés. De nos jours, Kaletra n'est plus recommandé pour le traitement initial du VIH au Canada et dans de nombreux pays à revenu élevé.

En 2003, un nouveau virus appelé SRAS-CoV-1 (syndrome respiratoire aigu sévère au coronavirus-1) a fait son apparition en Asie de l'Est. Ce virus provoquait une pneumonie grave et parfois mortelle chez les personnes infectées. Encouragés par des rapports anecdotiques qui sortaient à l'époque, certains médecins ont recyclé Kaletra pour traiter cette nouvelle infection virale. Malheureusement, en raison de la piètre qualité des études précipitées réalisées à l'époque du SRAS, il n'a pas été possible d'en tirer des conclusions définitives quant à l'efficacité de Kaletra. La disparition subséquente

du SRAS a fait tarir l'intérêt pour ce syndrome et le financement de la recherche à son sujet.

SRAS-CoV-2

À la fin de 2019, un nouveau virus appelé SRAS-CoV-2 est apparu en Chine. Comme ce nouveau virus s'apparentait au SRAS-CoV-1 et qu'il s'agissait d'une urgence sanitaire, il était logique de vouloir tester des traitements potentiels contre le SRAS-CoV-2 même si les médecins n'étaient pas certains de quelle façon précise il rendait certaines personnes gravement malades.

Le 18 janvier 2020, des médecins de Pékin ont lancé un essai clinique randomisé portant le nom de Lotus. Les participants à l'étude Lotus ont reçu soit Kaletra et les soins standards, soit les soins standards seuls, les deux interventions pendant 14 jours consécutifs chez des personnes hospitalisées pour la COVID-19. Environ 85 % des participants avaient besoin d'oxygénothérapie à haut débit ou de ventilation non mécanique.

Dans l'ensemble, les chercheurs n'ont constaté aucun bienfait de Kaletra par rapport à la vitesse de l'amélioration clinique. Après 28 jours de suivi, 19 % des personnes traitées par Kaletra et les soins standards sont décédées, contre 25 % des personnes ayant reçu les soins standards seulement. Cette différence n'est pas considérée comme significative d'un point de vue statistique.

Bien que ces résultats soient décevants, il serait prématuré d'exclure Kaletra des essais cliniques futurs portant sur les personnes à risque de contracter l'infection au SRAS-CoV-2 ou celles atteintes de COVID-19.

Pourquoi Kaletra n'a-t-il pas réussi dans l'étude Lotus?

L'absence de bienfait clinique de Kaletra dans l'étude Lotus s'explique pour plusieurs raisons possibles :

- Les personnes inscrites à l'étude Lotus étaient très malades. Le taux de mortalité global a été de 22 % dans cette étude. Ce chiffre est bien plus élevé que celui rapporté à propos d'autres patients hospitalisés pour la COVID-19 en Chine (15 %) durant les premiers jours de la pandémie.

- Les patients ont commencé à prendre Kaletra environ 14 jours après l'apparition des symptômes, ce qui est relativement tard dans le cours de la COVID-19, trop tard peut-être pour être utile.
- L'étude Lotus n'a pas inscrit suffisamment de participants pour démontrer un impact statistiquement significatif de Kaletra sur les points d'aboutissement (résultats), telle la survie.
- Lotus n'est pas une étude contrôlée contre placebo. Face à l'émergence soudaine de la COVID-19 et à la nécessité de concevoir et de mener rapidement un essai clinique, il n'a pas été possible de fabriquer à temps des comprimés placebo. Par conséquent, il faut admettre la possibilité que le fait de savoir quels participants prenaient Kaletra ait faussé par inadvertance les résultats et l'interprétation de ceux-ci.

Les médecins qui ont examiné les données de l'étude Lotus ont commenté ainsi les résultats dans le *New England Journal of Medicine* : « Tout simplement, le lopinavir n'est pas particulièrement puissant contre le SRAS-CoV-2. La concentration nécessaire pour inhiber la réplication virale est relativement élevée comparativement aux données historiques sur l'absorption et la concentration du lopinavir. Nous en savons peu actuellement sur les concentrations de médicaments dans les tissus où le SRAS-CoV-2 se réplique ».

L'avenir de Kaletra contre la COVID-19

Malgré les nouvelles décevantes provenant de l'étude Lotus, il est encore possible que Kaletra soit bénéfique dans les circonstances suivantes, lesquelles devront être explorées dans le cadre d'un essai clinique :

- Il est utilisé par des personnes exposées au SRAS-CoV-2 avant que les symptômes de la COVID-19 apparaissent.
- Il est utilisé tôt dans le cours de la COVID-19.
- Il est utilisé dans le cadre d'une combinaison de traitements expérimentale contre la COVID-19. Le fait d'associer Kaletra à d'autres traitements potentiels pourrait rehausser l'activité antivirale du lopinavir. Rappelons que les combinaisons de traitements constituent la norme de soins dans le cas d'autres infections virales comme le VIH et l'hépatite C chronique. De plus, des

données préliminaires portent à croire que la combinaison d'interféron bêta + Kaletra + ribavirine est plus efficace pour faciliter le rétablissement des patients atteints de COVID-19 que Kaletra tout seul. Nous présentons plus d'information sur l'étude en question dans la prochaine section.

RÉFÉRENCES :

1. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, *et al.* Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-256.
2. Cao B, Wang Y, Wen D, *et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1787-1799.
3. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - The search for effective therapy. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1851-1852.
4. Cao B, Zhang D, Wang C. A trial of lopinavir-ritonavir in Covid-19. Reply. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):e68.
5. Doggrell SA. Does lopinavir measure up in the treatment of Covid-19? *Expert Opinion in Investigational Drugs*. 2020; *en voie d'impression*.

G. La trithérapie à l'interféron bêta + Kaletra + ribavirine

Utilisés seuls, les médicaments approuvés pour traiter un virus bien connu qui sont recyclés pour traiter un virus nouveau et parfois non apparenté n'auraient vraisemblablement que des effets antiviraux modestes, surtout contre le SRAS-CoV-2. Cependant, si les médicaments recyclés étaient combinés dans un régime différent, leur efficacité serait probablement supérieure à celle d'un seul médicament (monothérapie). Voilà le raisonnement à l'origine de cette étude conçue pour évaluer une combinaison de trois médicaments (nous parlons également du mode d'action éventuel de ces médicaments contre le SRAS-CoV-2) :

- Interféron bêta – Les interférons jouent plusieurs rôles dans les infections virales : ils peuvent réduire la capacité des cellules infectées à produire des copies du virus en cause; ils peuvent inciter les cellules infectées à s'autodétruire; et ils peuvent inciter les cellules non infectées à recourir à un mécanisme de défense antiviral qui les protège contre l'infection. Les données préliminaires portent à croire que, chez certaines personnes,

le SRAS-CoV-2 est capable de supprimer la capacité des cellules pulmonaires de produire des interférons durant les phases précoces de l'infection. Des expériences sur des souris atteintes de pneumonie virale laissent penser qu'une forme d'interféron appelée interféron bêta peut réduire la formation de tissu cicatriciel dans les poumons. D'autres données préliminaires provenant d'études de laboratoire portent à croire que l'interféron bêta exerce une activité antivirale contre les cellules infectées par le SRAS-CoV-2.

- Kaletra (lopinavir-ritonavir) : Il est possible que le lopinavir exerce une certaine activité antivirale contre le SRAS-CoV-2.
- Ribavirine : Ce vieux médicament antiviral est actif contre une large gamme de virus dans les expériences de laboratoire sur des cellules infectées. Elle provoque des mutations durant la production de nouvelles copies virales, de sorte que beaucoup de ces copies sont défectueuses.

Des médecins de Hong Kong ont inscrit 127 participants hospitalisés pour la COVID-19 et les ont répartis au hasard pour recevoir, dans une proportion de 2 à 1, une trithérapie associant les médicaments mentionnés ci-dessus ou encore Kaletra en monothérapie. Tous ces médicaments ont été administrés pendant 14 jours dans les doses suivantes :

- Interféron bêta : Les participants ont reçu un total de trois doses de 8 millions d'unités chacune tous les deux jours, par injection sous-cutanée (sous la peau).
- Kaletra : Les participants ont reçu la dose standard, soit deux comprimés (chacun contenant 400 mg de lopinavir et 100 mg de ritonavir), toutes les 12 heures.
- Ribavirine : Les participants ont reçu 400 mg toutes les 12 heures (il s'agit d'une dose modérée de ce médicament).

Au début de l'étude, les participants, dont 54 % d'hommes et 46 % de femmes, avaient 52 ans à peu près. Environ 40 % des participants souffraient d'affections sous-jacentes, dont le diabète, l'hypertension et l'hypercholestérolémie.

Les participants souffraient d'une maladie légère à modérée causée par l'infection au SRAS-CoV-2. Il s'agissait généralement d'une fièvre et d'une toux qui duraient à peu près cinq jours.

Résultats

Les chercheurs ont constaté des différences significatives entre les résultats obtenus sous l'effet des deux régimes à l'étude :

Réduction du nombre de jours de production virale

- trithérapie : sept jours
- Kaletra seul : 12 jours

Délai nécessaire à la résolution des symptômes

- trithérapie : quatre jours
- Kaletra seul : huit jours

Durée de l'hospitalisation

- trithérapie : neuf jours
- Kaletra seul : 15 jours

Ces différences entre les régimes sont significatives d'un point de vue statistique.

Environ la moitié des participants ont signalé des effets secondaires, dont les suivants :

- diarrhées : 41 %
- fièvre : 38 %
- nausées : 34 %
- taux d'enzymes hépatiques élevés : 14 %

Aucune différence significative n'a été constatée entre les régimes en ce qui concerne la répartition ou la durée des effets secondaires. L'équipe de recherche a affirmé ceci : «La plupart de ces effets secondaires se sont résorbés dans les trois jours suivant l'amorce de la médication».

Aucun effet secondaire grave ne s'est produit chez les personnes sous trithérapie. Une personne qui suivait la monothérapie à Kaletra a présenté des lésions hépatiques classées comme graves par les médecins, et elle a dû cesser prématurément de prendre son régime.

À retenir

Les résultats de cette étude randomisée prospective de phase II sont prometteurs en ce qui concerne la triple combinaison. La façon dont cette étude a été conçue marque une amélioration par rapport aux nombreuses études rétrospectives sur la COVID-19 dont la pertinence laisse à désirer.

Selon l'équipe de recherche, «on devrait envisager» une étude de phase III de grande ampleur pour comparer un régime à base d'interféron bêta à un placebo. Une telle étude devrait être en mesure de fournir une réponse définitive à propos du traitement par interféron bêta contre la COVID-19.

RÉFÉRENCES :

1. Hung IF, Lung KC, Tso EY, *et al.* Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695-1704.
2. Shalhoub S. Interferon beta-1b for COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10238):1670-1671.
3. Clementi N, Farrarese R, Criscuolo E, *et al.* Interferon-beta inhibits SARS-CoV-2 in vitro when administered after virus infection. *Journal of Infectious Diseases.* 2020; *en voie d'impression.*

H. Les essais cliniques d'EIDD-2801 démarrent

Des chercheurs à l'Emory Institute of Drug Development (EIDD) de l'Université Emory à Atlanta ont mis au point un médicament antiviral appelé EIDD-2801. Ce médicament est bien absorbé lorsqu'il est pris par voie orale et est actif contre de nombreux virus. EIDD-2801 est un analogue du nucléoside cytidine. Ce dernier est une composante des molécules d'ARN. Dans les expériences de laboratoire sur des cellules, EIDD-2801 exerce une activité antivirale contre certains virus à ARN, y compris les virus de l'influenza A et B, l'Ebola et les coronavirus suivants :

- SRAS-CoV-1 : cause du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)
- SRMO-CoV : cause du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO)
- SRAS-CoV-2 : cause de la COVID-19

EIDD-2801 semble agir en causant de nombreux changements, ou mutations, dans les copies du virus cible. En provoquant des mutations multiples dans les copies virales, EIDD-2801 rend un grand nombre de celles-ci non-infectieuses.

Des expériences sur des souris portent à croire que la molécule EIDD-2801 peut prévenir la maladie causée par le SRAS-CoV-1 si elle est administrée aussi peu que deux heures avant l'exposition expérimentale.

Lorsque les chercheurs ont donné EIDD-2801 aux souris après l'infection par le SRAS-CoV-1, le médicament a réduit la quantité de virus produit dans les poumons. Les autopsies des souris ont révélé que le médicament avait réduit l'ampleur des lésions pulmonaires causées par le virus. Comme tous les médicaments antiviraux, EIDD-2801 procurait le plus de bienfaits lorsqu'il était administré peu de temps après l'infection.

Durée réduite

Il importe de noter que la maladie à coronavirus causée par le SRAS-CoV-1 évolue plus rapidement chez les souris que chez les humains. À titre d'exemple, notons que le virus atteint ses concentrations maximales dans les poumons des souris dès le premier ou le deuxième jour suivant l'infection. En revanche, chez les humains, il peut s'écouler sept à 10 jours après l'apparition des symptômes avant que la quantité de virus atteigne son pic.

À propos des mutations

EIDD-2801 agit en provoquant l'apparition de mutations dans les copies de coronavirus fabriquées par les cellules infectées. En général, les cellules infectées par des virus ont une espérance de vie écourtée. Il est théoriquement plausible que les cellules non infectées par des virus incorporent EIDD-2801 dans leur développement normal et qu'elles subissent des mutations. Il est possible que ces mutations aient la capacité de causer des changements dans le fonctionnement des cellules et de provoquer éventuellement des anomalies dans le développement de ces cellules. Cependant, selon les documents rendus publics, on n'a pas découvert de telles mutations lors des expériences de laboratoire sur EIDD-2801. Il reste que d'autres expériences et études sur des animaux seront nécessaires pour confirmer l'innocuité d'EIDD-2801.

La ribavirine est un autre médicament antiviral à large spectre approuvé. Elle agit en causant de très nombreuses mutations dans les copies de virus fabriquées par les cellules infectées. La ribavirine peut cependant causer des mutations dans les cellules non infectées aussi. L'information relative à la prescription de la ribavirine met en garde contre son utilisation chez les femmes enceintes et conseille aux personnes envisageant de concevoir un enfant d'attendre qu'une certaine période

de temps ait passé après la fin du traitement à la ribavirine.

Historiquement, les personnes atteintes de l'infection chronique au virus de l'hépatite C ont utilisé la ribavirine pendant des mois dans le cadre d'une combinaison de traitements. Par contre, si les autorités de réglementation finissaient par l'approuver, le traitement par EIDD-2801 durerait sans doute moins longtemps, soit une ou deux semaines en toute probabilité. Cette exposition réduite devrait contribuer à l'innocuité à long terme du médicament.

Virus résistant

Si tout se passe bien, il est probable qu'un autre antiviral à large spectre du nom de remdésivir sera approuvé pour le traitement des personnes atteintes de COVID-19. Il est plausible que le SRAS-CoV-2 mute un jour et qu'il devienne ainsi moins sensible au remdésivir. Or, selon les recherches sur les coronavirus affectant les souris, EIDD-2801 serait capable de traiter les souches virales résistantes au remdésivir chez ces animaux. Ces expériences doivent être répétées pour le SRAS-CoV-2.

Mise au point clinique

Les données non publiées semblent indiquer qu'EIDD-2801 s'est généralement révélé sûr lors d'un essai clinique de phase I. La compagnie pharmaceutique Merck, appelée MSD à l'extérieur du Canada et des États-Unis, se chargera de la mise au point d'EIDD-2801.

L'activité antivirale à large spectre d'EIDD-2801 laisse penser qu'il devrait faire l'objet d'essais cliniques pour déterminer son efficacité contre l'influenza et les coronavirus saisonniers et pandémiques.

RÉFÉRENCES :

1. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, *et al.* An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Science Translational Medicine*. 2020;12(541):eabb5883.
2. Merck. Merck and Ridgeback Bio collaborate to advance development of novel antiviral candidate, EIDD-2801. *Press Release*. 26 May 2020.

I. Pepcid pourrait-il aider les personnes atteintes de COVID-19?

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, les médecins sont en train de recycler de nombreux médicaments dans l'espoir de trouver ceux qui contribueront éventuellement à la prévention et au traitement de la COVID-19. Parmi ces médicaments se trouve l'antiacide et l'antiulcéreux famotidine. Vendu sous le nom de marque Pepcid, ce médicament existe aussi en versions génériques. Les médecins ont commencé à s'intéresser à ce médicament alors qu'ils examinaient les dossiers médicaux de plus de 6 000 personnes atteintes de COVID-19 à Wuhan, en Chine. Les médecins ont découvert que de nombreuses personnes prenaient la famotidine avant de tomber malades de la COVID-19 (pour les excès d'acide gastrique) et encore pendant cette infection. Une analyse a révélé que 14 % des patients prenant la famotidine sont décédés de la COVID-19, contre 27 % des patients n'ayant pas pris ce médicament. Notons cependant que de tels résultats ne peuvent que suggérer un lien et ne sont pas définitifs.

Encouragés par les résultats obtenus à Wuhan, des chercheurs du Centre médical de l'Université Columbia à New York ont passé en revue les dossiers de santé de 1 620 personnes hospitalisées pour la COVID-19. Cette équipe a également trouvé des indices que la famotidine pourrait être bénéfique.

Les chercheurs ne sont pas certains pourquoi ou comment la famotidine serait utile chez les personnes atteintes de COVID-19. Il semble qu'elle ne possède pas d'activité antivirale contre les coronavirus ou les enzymes utilisées par le SRAS-CoV-2. Il est pourtant possible que la famotidine exerce un ou plusieurs effets sur le système immunitaire. Notons que le mode d'action immunologique proposé est extrêmement complexe et excède la portée de cet article. Il est toutefois plausible que la famotidine soit capable de réduire l'inflammation dans les poumons, une caractéristique courante des cas graves de COVID-19. Des essais cliniques de ce médicament sont en cours chez des personnes atteintes de la COVID-19, et l'on peut espérer qu'ils éclaireront le mode d'action éventuel de la famotidine.

Nous présentons ci-dessous les détails de 10 cas où des personnes ont commencé à prendre de la famotidine après avoir été infectées par le SRAS-CoV-2 et qui ont été suivies par leurs médecins. Bien que les résultats se rapportant à ces 10 personnes soient au mieux anecdotiques et ne puissent être utilisés pour justifier l'utilisation de la famotidine en dehors des essais cliniques, ils sont tout de même intéressants.

Rapports de cas

L'âge des participants allait de la vingtaine à la soixante-dizaine. Il s'agissait de six hommes et de quatre femmes. Quatre personnes avaient des affections sous-jacentes, majoritairement une sorte de maladie cardiovasculaire. Aucune d'entre elles n'était hospitalisée. Les participants ont commencé à prendre la famotidine lorsqu'ils ont présenté des symptômes de la COVID-19.

Le SRAS-CoV-2 a été diagnostiqué chez la plupart des participants (70 %) lorsque des frottis nasaux ont détecté la présence du virus. Deux autres participants avaient des anticorps contre le virus, et un autre a été diagnostiqué seulement en fonction de ses symptômes.

La dose la plus utilisée de la famotidine a été de 80 mg, trois fois par jour par voie orale. La moitié des personnes ont pris la famotidine pendant cinq à 11 jours, et l'autre moitié pendant au plus 21 jours.

Résultats

Aucun des participants n'a eu besoin d'être hospitalisé. Ils ont signalé une certaine amélioration de leurs symptômes à partir de la 24^e heure suivant la première dose du médicament. Les symptômes ont continué subséquemment de s'atténuer et n'étaient plus présents 14 jours après l'introduction de la famotidine.

Trois participants ont signalé les effets indésirables suivants :

- une personne : étourdissement léger et « battements de cœur accélérés »
- une personne : étourdissement léger, peau sèche et problèmes de sommeil
- une personne : « symptômes gastro-intestinaux » légers non spécifiés et une étourderie temporaire

Selon les médecins qui ont suivi ces patients, à l'exception de l'étourderie temporaire, tous les effets indésirables étaient vraisemblablement attribuables à la famotidine. Les médecins ont également souligné que «tous les effets secondaires se sont résorbés après la discontinuation de la famotidine».

À retenir

Ce rapport sur 10 personnes est intrigant. Espérons cependant que des réponses définitives sur l'impact potentiel de la famotidine sur l'évolution de la COVID-19 émergeront des essais cliniques randomisés en cours.

RÉFÉRENCES :

1. Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, *et al.* Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut*. 2020; *en voie d'impression*.
2. Borrell B. New York clinical trial quietly tests heartburn remedy against coronavirus. *Science*. 26 April 2020.
3. Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, *et al.* COVID-19: famotidine, histamine, mast cells and mechanisms. *Preprint*. 2020.

J. L'interféron lambda a-t-il du potentiel contre la COVID-19?

Le système immunitaire comporte une branche appelée système immunitaire inné qui peut habituellement détecter et répondre aux microbes envahissants, dont les virus, dès les stades précoces d'une infection, soit longtemps avant que les anticorps soient fabriqués et que les cellules T soient mobilisées.

La réponse du système immunitaire inné à un virus consiste en partie à libérer de l'interféron lambda. Des expériences de laboratoire sur des cellules, des animaux et des virus laissent croire que les cellules qui tapissent le tractus respiratoire, les poumons et le tractus gastro-intestinal, ainsi que certaines cellules immunitaires appelées neutrophiles, sont particulièrement sensibles aux effets de l'interféron lambda. En théorie, cette forme d'interféron pourrait faire ce qui suit :

- activer le système immunitaire inné et protéger les cellules non infectées contre l'infection par le SRAS-CoV-2, de sorte que les personnes exposées ne développent pas la COVID-19

- ralentir la production de SRAS-CoV-2 chez les personnes récemment infectées par le virus, de sorte à aider leur système immunitaire à maîtriser l'infection et à favoriser le rétablissement des personnes touchées

Les chercheurs ont besoin d'éprouver l'effet de l'interféron lambda chez des animaux infectés par le SRAS-CoV-2. Les tests sont importants pour déterminer si le traitement à l'interféron lambda agit bien ou s'il contribue aux lésions organiques associées à la COVID-19.

Les essais cliniques menés auprès de personnes sans l'infection au SRAS-CoV-2 portent à croire que l'interféron lambda est relativement bien toléré. Une version d'interféron lambda à action prolongée est disponible pour les essais cliniques et peut être administrée une fois par semaine. Grâce à une telle formulation, si ce genre d'interféron était testé chez des personnes atteintes de COVID-19, une seule dose ou deux pourraient suffire. Une question importante à régler à l'égard de l'interféron lambda consiste à savoir à quel moment il faudrait commencer un tel traitement relativement à la phase de la COVID-19.

RÉFÉRENCES :

1. Prokunina-Olsson L, Alphonse N, Dickenson RE, *et al.* COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *Journal of Experimental Medicine*. 2020; 217(5):e20200653.
2. Major J, Crotta S, Llorian M, *et al.* Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science*. 2020; *en voie d'impression*.
3. O'Brien TR, Thomas DL, Jackson SS, Prokunina-Olsson L, Donnelly RP, Hartmann R. Weak induction of interferon expression by SARS-CoV-2 supports clinical trials of interferon lambda to treat early COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.

K. Un essai sur le rétablissement ne trouve aucun bienfait clinique de l'hydroxychloroquine contre la COVID-19

Des chercheurs du Royaume-Uni mènent actuellement un essai clinique d'envergure portant le nom de Recovery. Cet essai est conçu pour mettre à l'épreuve différentes interventions pour le traitement de la COVID-19.

Au début juin, les chercheurs affiliés à l'étude Recovery ont publié les résultats préliminaires d'une étude qui a évalué l'hydroxychloroquine (HCQ) à titre de traitement potentiel. Selon les chercheurs, la randomisation des patients, qui étaient tous hospitalisés pour la COVID-19, s'est faite comme suit :

- HCQ + soins standards : 1 542 personnes
- soins standards seuls : 3 132 personnes

Les patients sont décédés dans les proportions suivantes après 28 jours :

- HCQ + soins standards : 26 %
- soins standards seuls : 24 %

Cette différence n'est pas significative d'un point de vue statistique. De plus, l'HCQ n'a pas réduit la durée de l'hospitalisation des patients.

Des détails concernant cet essai seront publiés à l'avenir.

RÉFÉRENCE :

Oxford University. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. *Press Release*. 5 June 2020.

L. La chloroquine, l'hydroxychloroquine et les préoccupations soulevées par les essais cliniques sur la COVID-19

La chloroquine (CQ) et son analogue hydroxychloroquine (HCQ) sont utilisés depuis de nombreuses années pour prévenir et traiter la malaria. Ces deux médicaments peuvent réduire la production de signaux chimiques inflammatoires par le système immunitaire, ce qui permet de réduire l'inflammation. C'est pour cette raison que la CQ et l'HCQ en particulier sont utilisées pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, le lupus et d'autres affections.

Des expériences de laboratoire sur des cellules ont révélé que ces deux médicaments étaient capables d'inhiber la production d'un large éventail de virus, y compris le VIH. Rappelons à cet égard que les expériences de laboratoire portent sur des systèmes largement simplifiés consistant en des cellules, milieux de culture et virus. Une telle simplicité ne

pourrait jamais reproduire les rouages d'un organe, d'un système anatomique ou d'une personne entière. Il n'empêche que les expériences de laboratoire constituent un premier pas important sur le chemin menant à la mise au point d'un médicament pour traiter une affection donnée. Les étapes ultérieures incluent la mise à l'épreuve du médicament chez un modèle animal de la maladie en question, suivie d'une série d'expérimentations complexes chez l'humain appelées essais cliniques. À chacune de ces étapes, l'analyse peut révéler des problèmes, de la toxicité ou encore l'absence d'efficacité. Cela est une partie normale du processus de mise au point des médicaments et, selon les estimations, neuf médicaments sur 10 échouent à faire la transition entre le laboratoire et la pharmacie.

CQ et HCQ : excellents résultats dans les éprouvettes

Comme nous l'avons mentionné, la CQ et l'HCQ peuvent inhiber l'activité d'un grand nombre de virus différents, y compris le VIH et les coronavirus, dans les expériences de laboratoire sur des cellules. Cependant, lorsque la CQ et l'HCQ ont été testées chez des personnes atteintes du VIH, leurs effets antiviraux se sont révélés modestes, ce qui souligne un problème courant dans la recherche biomédicale : les résultats très prometteurs dans les éprouvettes ne se reproduisent pas toujours chez l'humain. La prudence est donc de mise lorsqu'on tente d'extrapoler les résultats d'expériences de laboratoire pour prévoir ce qui se passerait éventuellement chez les humains.

Essais cliniques de la CQ et de l'HCQ pour la COVID-19

Plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous avons souligné de nombreuses préoccupations soulevées à l'égard des essais cliniques de la première heure sur les médicaments candidats contre la COVID-19. Certains essais comptaient un faible nombre de participants, n'étaient pas prospectifs ou randomisés, n'incluaient pas de placebo ou d'autre critère de comparaison, ou encore ils avaient des défauts. Cependant, face à la nature urgente de la pandémie de COVID-19, on a choisi d'ignorer ces préoccupations, surtout lors des essais cliniques précoces de la CQ et de l'HCQ (seules ou en combinaison avec l'azithromycine ou d'autres médicaments). Il est possible que cette

décision ait amené certains chercheurs à exagérer involontairement la signification des résultats des premières études sur la CQ ou l'HCQ.

Notons cependant que les données d'essais cliniques d'envergure bien conçus sur la CQ et l'HCQ sont en train d'être publiées. Ces études portent à croire que ni la CQ ni l'HCQ n'est associée à des bienfaits cliniques importants. De plus, certaines études font état d'une association entre ces médicaments et de graves problèmes cardiaques.

RÉFÉRENCES :

1. Liu W, Zhou P, Chen K, *et al.* Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020; *en voie d'impression*.
2. Qaseem A, Yost J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, *et al.* Update Alert: Should clinicians use chloroquine or hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin for the prophylaxis or treatment of COVID-19? Living practice points from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.
3. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, *et al.* Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e208857.
4. Fihn SD, Perencevich E, Bradley SM. Caution needed on the use of chloroquine and hydroxychloroquine for coronavirus disease 2019. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e209035.
5. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, *et al.* Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020; *en voie d'impression*.
6. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192(17):E450-E453.
7. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, *et al.* Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53(8):3416-3421.
8. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;323(1):264-268.
9. Rodrigo C, Fernando SD, Rajapakse S. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020; *en voie d'impression*.
10. Savarino A, Lucia MB, Rastrelli E, *et al.* Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;35(3):223-232.

11. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infectious Diseases*. 2006;6(2):67-69.
12. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, *et al.* Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infectious Diseases*. 2003;3(11):722-727.
13. Bessière F, Rocca H, Delinière A, *et al.* Assessment of QT intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiology*. 2020; *en voie d'impression*.
14. Hraiech S, Bourenne J, Kuteifan K, *et al.* Lack of viral clearance by the combination of hydroxychloroquine and azithromycin or lopinavir and ritonavir in SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*. 2020;10(1):63.
15. Tang W, Cao Z, Han M, *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.
16. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, *et al.* Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data *BMJ*. 2020;369:m1844.

M. L'hydroxychloroquine peut-elle prévenir la COVID-19?

Au tout début de la première vague de la pandémie de COVID-19, des médecins au Canada et aux États-Unis ont collaboré au lancement d'un essai randomisé à double insu, contrôlé contre placebo, pour évaluer le potentiel de l'hydroxychloroquine pour la prévention de la COVID-19. L'étude a porté sur des adultes qui avaient pu être exposés au SRAS-CoV-2 lors d'un contact avec une personne infectée à leur domicile ou au travail.

En tout, 821 personnes ont été inscrites et ont commencé à prendre les comprimés à l'étude (médicament ou placebo) dans les quatre jours suivant l'exposition éventuelle au virus. Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les proportions de personnes ayant présenté la COVID-19, soit 12 % des personnes sous HCQ et 14 % des personnes sous placebo. Les effets secondaires ont été plus courants chez les personnes traitées par HCQ (40 %) que dans le groupe placebo (17 %).

Détails de l'étude

Les participants avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- âge : 40 ans
- 50 % d'hommes, 50 % de femmes
- 67 % étaient des travailleurs de la santé
- affection médicale coexistante : 73 % n'avaient aucune des affections sous-jacentes habituellement associées à la sensibilité accrue à la COVID-19; les affections suivantes étaient cependant présentes en de faibles proportions : hypertension (12 %), asthme (8 %) ou diabète (4 %). (La somme des pourcentages n'est pas 100 parce qu'ils ont été arrondis.)

Résultats

Les proportions de personnes ayant présenté la COVID-19 n'ont pas différé selon qu'elles prenaient le médicament ou le placebo.

Quatre experts en maladies infectieuses ont évalué les symptômes des personnes qui en présentaient afin d'atteindre un consensus quant à savoir si elles avaient la COVID-19 ou pas. L'essai a été mené durant les premiers jours de l'épidémie de COVID-19, alors qu'il existait une pénurie de tests de dépistage du SRAS-CoV-2. Le diagnostic de la plupart des personnes a donc été fondé sur leurs symptômes et non pas sur des épreuves conçues pour détecter le virus.

L'observance des régimes à l'étude a été évaluée par les participants eux-mêmes et déclarée comme suit :

- HCQ : 75 % des participants ont pris tous leurs comprimés au cours de l'étude
- placebo : 83 % des participants ont pris tous leurs comprimés au cours de l'étude

Selon l'équipe de recherche, la raison la plus courante pour l'arrêt de la prise des comprimés était les « effets secondaires ». Les effets secondaires courants étaient « les nausées, les selles molles et l'inconfort abdominal ».

À retenir

C'est tout un exploit d'avoir mené un essai clinique randomisé de l'HCQ pour la prévention de la COVID-19 relativement tôt dans le cours de la pandémie.

Les participants ont été rapidement recrutés de partout en Amérique du Nord, ce qui a permis de généraliser plus fiablement les résultats de l'étude. Notons cependant que les participants étaient relativement jeunes, et grand nombre d'entre eux n'avaient pas les affections sous-jacentes que l'on observe habituellement chez les personnes hospitalisées pour la COVID-19. Par conséquent, il se peut que ces résultats soient moins applicables aux personnes courant un risque élevé d'être hospitalisées à cause de la COVID-19.

Cette étude n'a pas misé sur des tests de dépistage viraux pour diagnostiquer l'infection au SRAS-CoV-2; comme nous l'avons mentionné, il existait une pénurie de tests au moment où l'étude se déroulait. Cela veut dire que les médecins ne pouvaient être certains du nombre exact de personnes ayant fini par contracter le virus. Rappelons qu'une grande proportion des personnes porteuses du SRAS-CoV-2 n'éprouvent pas de symptômes de l'infection ni de la COVID-19.

Selon les commentaires faits par le spécialiste des maladies infectieuses Myron Cohen, M.D., dans le *New England Journal of Medicine*, il est possible que cette étude ait évalué par inadvertance « la prévention des symptômes ou de la progression de la COVID-19 chez des personnes infectées, plutôt que la prévention de l'infection par le SRAS-CoV-2 ».

Étant donné ces préoccupations, il est important que d'autres essais cliniques randomisés de l'HCQ se poursuivent pour évaluer la prévention et le traitement de l'infection au SRAS-CoV-2, afin que l'on puisse obtenir des données probantes à l'égard de la valeur potentielle de ce médicament.

RÉFÉRENCES :

1. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, *et al.* A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.
2. Cohen MS. Hydroxychloroquine for the prevention of Covid-19 – Searching for evidence. Editorial. *New England Journal of Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.

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 téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

Crédits

Auteur
Révision
Traduction

Sean Hosein
RonniLyn Pustil
Alain Boutillier

© CATIE, vol. 32, n° 3
juillet 2020

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 ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

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 téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

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