



Les traitements et le Covid 19

Enjeux et réalités scientifiques

**Collège National des Enseignants
de Thérapeutique (APNET)**

Dir. Pr C. Jorgensen et Pr S. Perrot

Préface du Pr Arnaud Fontanet



Les traitements et le Covid 19

Enjeux et réalités scientifiques

Collège National des Enseignants
de Thérapeutique (APNET)

Dir. Pr Christian Jorgensen et Pr Serge Perrot

Préface du Pr Arnaud Fontanet

Éditions Med-Line
74, Boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Tél. : 09 70 77 11 48

www.med-line.fr

*LES TRAITEMENTS DANS LA COVID 19
LA THÉRAPEUTIQUE EN MOUVEMENT : ENJEUX
ET RÉALITÉS SCIENTIFIQUES*

© 2020 MED-LINE

ISBN 978-2-84678-297-5

Composition et mise en pages : Meriem Rezgui

Photo de couverture : ©fotolia_Stasique

2

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement des auteurs, ou de leurs ayants droit ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

PRÉFACE du Pr Arnaud Fontanet¹



En tant que médecin épidémiologiste, directeur de l'Unité d'épidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur, et membre du Conseil scientifique chargé d'éclairer la décision publique pour lutter contre la pandémie de Covid-19, quel message souhaitez-vous transmettre aux soignants ?

L'épidémie mondiale de SARS-CoV-2 que nous traversons présente un caractère tout à fait exceptionnel. Exceptionnel par la gravité de l'épidémie : c'est la plus grande crise sanitaire liée à une maladie infectieuse depuis la grippe espagnole – mis à part la pandémie de SIDA qui avait un temps de développement très différent. Exceptionnel par sa brutalité d'apparition et la rapidité avec laquelle le virus s'est répandu. Exceptionnel enfin parce que tout le monde est à risque car il s'agit d'une transmission par voie respiratoire. C'est ce caractère extrêmement soudain qui fait la gravité de cette pandémie, avec des répercussions majeures sur notre vie sociale et économique ; c'est ce que l'on redoute avec les maladies infectieuses émergentes en général.

Lorsque, en tant qu'épidémiologistes, nous évoquions des scénarios de crise, c'était celui d'une pandémie à virus respiratoire qui nous préoccupait le plus... Mais dans nos projections, nous pensions davantage à une pandémie grippale, car on en avait eu quatre depuis la grippe espagnole. Il se trouve que ça a été un coronavirus.

1. Médecin épidémiologiste, directeur de l'unité d'épidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur, professeur du Conservatoire national des arts et métiers, titulaire de la chaire « Santé et Développement » du CNAM, titulaire de la chaire Santé publique au Collège de France en 2018-2019 et membre du Conseil scientifique chargé d'éclairer la décision publique pour lutter contre la pandémie de Covid-19.

Nous avons donc ce scénario en tête, mais qui nous a surpris par son démarrage foudroyant. C'est ce qui explique en partie l'impréparation. Et l'on s'est rendu compte à ce moment-là combien il était difficile de bloquer la progression de l'épidémie au point qu'on a eu recours à une mesure qu'on n'avait plus utilisée en France depuis la grippe espagnole qui est le confinement. Et encore, pour la grippe espagnole, c'étaient des confinements partiels. Nous avons utilisé la seule arme dont nous disposions : dire aux gens « restez chez vous, ne rentrez plus en contact les uns avec les autres ». Par rapport à tous les progrès qui ont pu être réalisés dans le domaine biomédical, c'était assez étonnant de se retrouver dans cette situation.

À chaque virus émergent, nous connaissons la même séquence d'événement. La première séquence qui est le contrôle de l'épidémie, repose à la fois sur l'identification des malades, de leurs contacts, et des mesures de prévention qui pour un virus respiratoire peuvent être le port du masque, les gestes barrières, et puis l'isolement. Mais dans ce premier temps d'épidémie c'est le test diagnostique qui a toute sa place, car au début il faut pouvoir identifier les malades et leurs contacts pour les isoler.

Et puis, il y a des gens qui tombent malades et c'est là où le traitement prend sa place. Et on a vu le rôle fantastique que les soignants ont joué dans cette épidémie. Alors que cette épidémie a suscité de nombreuses controverses, s'il y a une catégorie de personnes qui ressort de cette épidémie comme héroïque c'est bien les soignants, qui ont été applaudis tous les soirs à 20 heures, et qui ont fait un travail formidable. Cela fait chaud au cœur pour le métier de soignant. Et enfin on développe un vaccin qui reste l'arme la plus efficace pour le contrôle des pandémies qui résisteraient aux mesures classiques de prévention.

Face à cette pandémie, où se situent les traitements et qu'ont-ils apporté sur la gestion de l'épidémie ?

Au début, il n'y avait pas de traitement... On a fait ce qu'on appelle un traitement symptomatique. On a traité les symptômes, mais on n'avait pas de traitement efficace sur la cause de la maladie, le virus. L'épidémie a débuté dans la région du Grand Est, l'Île de France et les Hauts de France dans une situation de tension extrême. De façon tout à fait inédite, dans un pays doté d'un système de santé qui est un des meilleurs du monde, nous nous sommes trouvés dans des situations où l'on a failli ne pas avoir de lits pour des patients. Il a fallu prendre en charge une maladie que l'on ne connaissait pas, très inhabituelle. Les témoignages de réanimateurs par exemple qui nous disaient « on n'a jamais vu ça », avec des patients qui avaient des syndromes de détresse respiratoire aiguë très sévères et qui pouvaient rester quatre semaines en réanimation.

Dans l'évolution du traitement, il y a eu des progrès avec des traitements qui n'étaient pas vraiment novateurs. Pour les formes sévères, la prise en charge à base d'anticoagulants, la corticothérapie par son effet anti-inflammatoire, quand elle était donnée au bon moment et puis la ventilation à haut débit, ont permis d'éviter des complications graves, des intubations. On a vu au cours des six derniers mois, le taux de passage d'hospitalisation en réanimation divisé par deux. Au début de l'épidémie, 30 % des patients hospitalisés arrivaient en réanimation, maintenant c'est 15 %. Donc il y a eu des progrès avec les moyens du bord et des aménagements, sans qu'on ait vraiment de traitement antiviral efficace.

Devant l'urgence de la prise en charge des patients, nous avons fait du repositionnement de traitement : on a essayé d'autres traitements qui n'avaient pas été développés pour traiter cette maladie, mais dont on a pensé qu'ils pourraient être efficaces. C'était des molécules que nous connaissions, et qu'il était facile de recycler rapidement dans ces nou-

velles indications. Et là malheureusement ça a été globalement un échec. Il y a eu un traitement contre le sida, le lopinavir/ritonavir qui a été testé et qui n'a pas marché. Et un autre traitement qui avait été développé contre Ebola notamment, le remdésivir qui diminue la durée d'hospitalisation, mais n'a pas d'impact sur la mortalité.

Et puis il y a évidemment le débat sur l'hydroxychloroquine, qui restera dans les mémoires comme une controverse médicale tout à fait inédite, puisqu'il y a eu un clivage au sein même de la communauté médicale. Cette controverse a créé beaucoup d'incompréhension dans la population qui s'attendait en période de crise à une parole assez univoque des chercheurs, scientifiques, médecins, et qui s'est rendue compte que le monde médical était capable de se déchirer, ceci amplifié par les réseaux sociaux dont on a vu la puissance.

Aujourd'hui, avec le recul, on se rend compte que finalement, la méthode dans l'évaluation des médicaments cela a du bon. On a enfin les résultats des essais thérapeutiques faits dans des bonnes conditions, c'est-à-dire avec des groupes comparatifs, avec un tirage au sort, qui globalement montrent que l'hydroxychloroquine ne marche pas. Que ce soit sur les formes très débutantes ou les formes sévères de la maladie. Mais il nous a fallu trois à quatre mois pour le savoir et le débat n'est pas clos. Les camps sont restés sur leur position, en dépit de la publication des résultats d'étude. Je crois que pour les soignants et futurs soignants il est important de se rendre compte qu'il est très difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité d'un traitement sans une méthodologie rigoureuse. Cet épisode de l'hydroxychloroquine en est la démonstration.

Pendant ce temps-là, il y a eu une recherche de nouvelles molécules. Celles-là beaucoup plus prometteuses. Elles s'appuient sur la recherche fondamentale qui a montré que les patients faisant des formes graves avaient un déficit en production d'interféron ou des anticorps anti-interféron. L'interféron est une molécule très intéressante et qui pour-

rait être administrée dans le contexte d'une infection respiratoire en intranasal. Et puis, il y a également des molécules contre ce fameux « orage cytokinique » de la deuxième semaine. On s'est rendu compte que les patients qui s'aggravaient le faisaient plutôt au 7/9e jour, avec une pneumopathie inflammatoire extrêmement sévère. Et là les molécules contre les cytokines pourraient à terme s'avérer efficaces, certaines étant déjà utilisées dans d'autres disciplines comme la rhumatologie. Enfin, les anticorps monoclonaux, déjà utilisés avec succès pour traiter la maladie Ebola, sont une piste sérieuse à suivre.

Qu'en est-il de l'immunité collective que l'on cherche à atteindre ?

À partir de modèles mathématiques, on sait que cette épidémie s'arrêtera quand au moins la moitié de la population sera infectée.

Atteindre ces 50 % d'immunité collective par l'infection naturelle est impensable : avec 7 morts pour 1 000 infections, cela fait plusieurs centaines de milliers de morts pour la France, et des hôpitaux saturés. La façon la plus sûre d'atteindre ce niveau d'immunité collective est le vaccin. Mais en attendant le vaccin, et malgré les efforts de contrôle de la circulation du virus, il y aura toujours des personnes infectées, certaines susceptibles de faire des formes graves de la maladie, et c'est là que les traitements vont jouer un rôle vraiment important.

De son côté, la recherche d'un vaccin connaît un effort sans précédent, 200 candidats vaccins à l'automne 2020, 30 déjà testés chez l'homme, 9 qui sont dans la phase 3. On les a déjà testés sur quelques dizaines, voire quelques centaines d'individus pour s'assurer qu'ils n'étaient pas associés à des effets indésirables graves et qu'ils étaient capables de stimuler une réponse immunitaire éventuellement protectrice. Les premiers résultats sont encourageants. Pour cette dernière étape, l'essai de phase 3, on fait un essai comparatif avec tirage au sort sur 30 à 40 000 individus, comme on le ferait pour un médicament.

Où sont développés ces 9 vaccins ?

Il y a des vaccins développés aux États-Unis, en Angleterre, en Chine et en Russie. On devrait avoir les premiers résultats début 2021. La priorité sera un vaccin sûr, sans effets indésirables. Un effet protecteur d'au moins 50 % est recherché. Le défi sera ensuite la production du vaccin en quantité suffisante.

Qu'en est-il des risques de mutations potentielles du virus ?

Comme tous les virus à ARN, le potentiel de mutations est élevé. En fait, le SARS-CoV-2 mute peu, et la seule mutation importante recensée à ce jour a eu lieu fin février. Le virus qui est arrivé en France et qui circule encore porte cette fameuse mutation, qui vraisemblablement a rendu ce virus plus transmissible, probablement pas plus virulent. La mutation n'est pas au cœur de nos préoccupations par rapport à l'efficacité du vaccin. Il n'est pas exclu cependant qu'à l'avenir il faille adapter des vaccins aux mutations, mais ce n'est pas ce qui nous préoccupe.

Finalement, comment résumer les séquences de cette pandémie et les moyens d'y faire face ?

Dans une émergence infectieuse, le tout début c'est le test diagnostique qui est au cœur du dispositif de contrôle de l'épidémie avec le triage des patients. Arrivent ensuite les traitements qui permettent d'éviter les complications graves, et puis enfin le vaccin qui, lui, permettra de prévenir les infections. Cette séquence se retrouve dans toutes les épidémies. Jusqu'à présent on avait eu la chance de stopper les épidémies avant que le vaccin devienne nécessaire pour la plupart, sauf pour Ebola où il y a eu un vaccin qui est devenu un des acteurs de la réponse. Avec ce nouveau coronavirus, on attend les traitements pour le premier semestre 2021 et le vaccin pour le deuxième semestre 2021 sans qu'on sache encore quelle sera leur efficacité.

INTRODUCTION



La France a subi une crise sanitaire exceptionnelle. La pandémie mondiale du Covid-19 a mis en difficulté les structures de soins y compris les EHPAD et les professionnels de santé qui se sont retrouvés en première ligne pour la prise en charge de ces patients. C'est un nouveau coronavirus, c'est une nouvelle maladie dont les complications et les effets à long terme sont loin d'être encore tous connus. Néanmoins, en 2020, nous avons beaucoup appris sur l'épidémie et la physiopathologie, mais aussi sur la prise en charge. En quelques mois, nous avons dû tester et évaluer de nombreuses stratégies thérapeutiques, avec parfois des résultats contradictoires, quelques polémiques avec un retentissement médiatique important.

Dans ce contexte, une mise au point s'imposait, pour guider les médecins et soignants dans les traitements validés de la COVID, comprendre les enjeux des recherches et savoir analyser les résultats des essais qui paraissent régulièrement dans les médias.

L'APNET regroupe des enseignants chercheurs et universitaires de France spécialistes en thérapeutique. Ce collègue d'enseignants universitaires regroupe toutes les expertises complémentaires indispensables pour la compréhension de l'infection virale, les atteintes somatiques multiples, la réponse immunitaire et l'évaluation des traitements. Ainsi, des experts reconnus en épidémiologie, en clinique médicale, en réanimation, en méthodologie, en bio-statistiques, en immunologie, en éthique médicale, en gériatrie se sont réunis et ont travaillé ensemble pour vous proposer un manuel pratique pour la prise en charge des patients atteints par le SARS-cov. C'est tout naturellement que l'APNET a proposé une synthèse des connaissances actuelles sur la maladie liée au Covid-19. Notre souhait est que ce livre soit utile

au quotidien pour l'ensemble des acteurs de santé. Nous n'avons pas la prétention de l'exhaustivité mais la volonté de mettre à disposition de la façon la plus accessible et plus pratique possible toutes les informations utiles pour la prise en charge de nos patients.

Nous souhaitons à tous une bonne lecture et que ce livre puisse être utile dans votre pratique quotidienne.

Pr Christian Jorgensen et Pr Serge Perrot

Pour le Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET)

SOMMAIRE



Préface	3
Introduction	9
Chapitre 1 : COVID-19 et sujets âgés	13
<i>par Aurélie Dumas, Florian Correard, Anais Courcier, Robin Arcani, Anne-Laure Couderc, Patrick Villani</i>	
Chapitre 2 : Présentation clinique du COVID-19 : aspects cliniques, respiratoires, dermatologiques et neurologiques	41
<i>par Laurent Bertoletti, Laurence Le Cleach, Matthieu Bereau, Elisabeth Aslangul</i>	
Chapitre 3 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère dû au SARS-CoV-2 : prise en charge pendant et après la réanimation	57
<i>par Yonatan Perez, Youenn Jouan, Emmanuelle Mercier, Laetitia Bodet-Contentin, Antoine Guillon, Stephan Ehrmann et Pierre-François Dequin</i>	
Chapitre 4 : Anti-inflammatoires et coronavirus : entre risques et réalités.....	81
<i>par Stéphane Mouly, Yves-Marie Pers</i>	
Chapitre 5 : Interactions entre les traitements anti-hypertenseurs et le SRAS-CoV-2.....	101
<i>par Joachim Alexandre, Jean-Luc Cracowski, Béatrice Bouhanick</i>	
Chapitre 6 : Réflexions autour du développement des médicaments en période d'épidémie	115
<i>par Claire Le Jeunne, Olivier Chassany</i>	

Chapitre 7 : Les molécules étudiées contre le virus	153
<i>par Philippe Casassus</i>	
Chapitre 8 : Immunothérapies et infection par le SARS-CoV-2.....	181
<i>par Eric Toussiro, Christian Jorgensen</i>	
Chapitre 9 : Médicaments en tension lors de l'épidémie COVID-19.....	203
<i>par Pierre-François Dequin</i>	
Chapitre 10 : Vaccins COVID-19 : développement et validation.....	215
<i>par Marie Lachâtre, Liem Binh Luong, Jean Paul Viard, Odile Launay</i>	

1 - COVID-19 ET SUJETS ÂGÉS



Aurélié Daumas¹, Florian Correard², Anais Courcier³, Robin Arcani¹, Anne-Laure Couderc⁴, Patrick Villani⁵

1. Service de Médecine Interne, Gériatrie et Thérapeutique Pr Villani, CHU La Timone AP-HM, Marseille, France

2. Service Pharmacie, CHU La Timone AP-HM, Marseille, France

3. Service de Médecine Interne, Gériatrie et Thérapeutique Pr Villani, CHU Sainte Marguerite AP-HM, Marseille, France

4. Service de Médecine Interne, Gériatrie et Thérapeutique Pr Villani, CHU Sainte Marguerite AP-HM, Unité de Coordination en Oncogériatrie PACA Ouest, Marseille, France

5. Service de Médecine Interne, Gériatrie et Thérapeutique, CHU Sainte Marguerite et La Timone AP-HM, Marseille, France

INTRODUCTION

La famille des Coronavirus est connue pour être responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), associés à des complications graves, telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la défaillance de plusieurs organes et la mort, en particulier chez les patients polypathologiques âgés. L'expérience chinoise a confirmé qu'il en était de même avec le SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19 (1). Même si la réalité sur le terrain en France apparaît plus nuancée, une proportion importante des patients atteints de la COVID-19 est âgée, avec de nombreuses comorbidités et présente une mortalité plus élevée. Selon Santé Publique France, entre le 1er mars et le 7 mai 2020, 94 191 patients ont été hospitalisés avec un âge médian de

72 ans. Au 7 mai, on comptait 16 060 patients décédés, 92 % étaient âgés de 65 ans ou plus, 71 % de 75 ans et plus et 84 % présentaient au moins une comorbidité confirmant le fait que les personnes âgées sont plus à risque de développer des formes sévères et d'avoir un pronostic vital engagé. De même en établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPAD), sur 33 948 cas confirmés, 9 405 décès sont à déplorer à cette même date. Il est apparu important de réaliser un chapitre spécifique à la personne âgée pour informer les acteurs de soins des nombreuses formes atypiques où les signes extra-pulmonaires prédominent ainsi que des formes graves d'emblée ou dans un second temps avec l'objectif de limiter le retard diagnostique, d'isolement des patients et de prise en charge thérapeutique. La COVID-19 représente également chez la personne âgée un facteur potentiel de décompensation d'une ou de plusieurs fonctions et peut entraîner la survenue du phénomène dit "de la cascade" où les éléments pathologiques retentissent les uns sur les autres et s'aggravent réciproquement conduisant à une aggravation de l'état de santé et à la dépendance. Les personnes âgées ont également nécessité une prise en charge spécifique dans les EHPAD.

Cet article présente une synthèse d'informations, observations et réflexions concernant certains aspects, en particulier cliniques et thérapeutiques, en lien avec le développement de cette pandémie parmi les personnes âgées.

- La France subit une crise sanitaire sans précédent. La pandémie mondiale du Covid-19 a mis en difficulté les structures de soins et les professionnels de santé qui se sont retrouvés en première ligne pour la prise en charge de ces patients.
- C'est un nouveau coronavirus dont les complications sont loin d'être toutes connues. Néanmoins, nous avons beaucoup appris en quelques mois sur l'épidémie, la physiopathologie et la prise en charge.
- Comment se repérer dans les stratégies thérapeutiques ? Comment analyser les résultats parfois contradictoires et les polémiques ? Pour guider les soignants dans les traitements validés du COVID, le Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET) propose une synthèse des connaissances actuelles.
- Des experts reconnus en épidémiologie, clinique, réanimation, immunologie, gériatrie... ont travaillé ensemble pour vous proposer un manuel pratique.
- Ce livre est destiné à l'ensemble des acteurs de santé. Accessible et pratique, il met à disposition toutes les informations utiles pour la prise en charge des patients atteints par le SARS-CoV-2.



17,90 € TTC
ISBN : 978-2-84678-297-5

www.med-line.fr

MED-LINE
Editions