



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 Toussirot, 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>	

4 - ANTI-INFLAMMATOIRES ET CORONAVIRUS : ENTRE RISQUES ET RÉALITÉS



Stéphane Mouly¹, Yves-Marie Pers²

1. INSERM UMR-S1144, Université Paris-Diderot, AP-HP, Groupe Hospitalier Lariboisière – Saint Louis – Fernand Widal, Département de Médecine Interne, Paris, France

2. IRMB, University of Montpellier, INSERM U1183, CHU Montpellier, Montpellier, Service d'immunologie clinique et Thérapeutique ostéo-articulaire, Département de Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, France

INTRODUCTION

Depuis sa première apparition à Wuhan, en Chine, l'infection au coronavirus SRAS-CoV-2, baptisée maladie COVID-19, s'est rapidement transformée en pandémie mondiale. Elle a touché et continue d'affecter des millions de personnes à travers le monde. La pandémie pose un défi important tant pour les praticiens que pour les patients, car cette infection est une cause reconnue de morbidité et de mortalité dans un certain nombre de maladies chroniques. Il est donc important de faire une mise au point sur la sécurité d'emploi entourant l'administration des traitements anti-inflammatoires au cours de l'épidémie à SRAS-CoV-2.

Dans une étude de 72,314 cas observés en Chine, la COVID-19 semble présenter trois formes cliniques distinctes avec parfois un continuum (1). La forme I est la forme bénigne caractérisant la majorité des cas de COVID-19, la forme II est modérée, caractérisée par l'atteinte respiratoire avec ou sans hypoxie et la forme III est la plus sévère, menaçant le pronostic vital en raison d'une inflammation systémique et non uniquement pulmonaire, caractérisée par un « orage cytokinique », et biologiquement associée à une élévation significative de la CRP, des D-dimères, et une hyperferritinémie.

L'acide acétyl-salicylique (ASA), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les glucocorticoïdes de synthèse sont largement utilisés chez l'homme pour leurs propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques et, pour les glucocorticoïdes, immunosuppressives. L'utilisation des AINS (incluant l'ASA) et des glucocorticoïdes au cours des pathologies infectieuses n'est pas toujours justifiée ou indiquée voire est parfois dangereuse en pathologie humaine. Les recommandations et contre-indications d'utilisation des AINS, de l'ASA et des glucocorticoïdes de synthèse dans ce contexte chez l'Homme sont par ailleurs bien codifiées. Les données expérimentales et cliniques suggèrent que les AINS non sélectifs (ibuprofène, diclofénac, acide tiaprofénique), même en traitement court, favorisent la progression vers le choc septique et réduisent l'efficacité antibiotique. Contrairement aux AINS, il existe quelques indications validées des glucocorticoïdes en pathologie infectieuse, au cours des phases précoces de certaines de ces pathologies pour en améliorer le pronostic et réduire les séquelles.

Sachant que les lésions viscérales mises en évidence au cours des formes sévères de type III de COVID-19 semblent associées à un « orage cytokinique » dont le rôle n'est actuellement pas clair (2), le rôle des AINS et des glucocorticoïdes systémiques pourrait être bénéfique grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires respectives pour contrôler la réac-

tion cytokinique pro-inflammatoire de l'organisme, limiter l'étendue des lésions viscérales au cours des formes sévères du COVID-19, et potentiellement en améliorer le pronostic (3). Les études et méta-analyses très récentes concernant l'effet de la dexaméthasone sur la mortalité des patients hospitalisés infectés par le SRAS-CoV-2 et développant une forme respiratoire oxygénorequérante incitent en effet à la plus grande prudence quant à l'interprétation des données disponibles et des indications actuellement en cours de validation de la corticothérapie systémique au cours de l'infection à SRAS-CoV-2. Le présent chapitre synthétise les données physiopathologiques et cliniques existantes sur l'utilisation des AINS et des corticoïdes systémiques au cours de l'infection à SRAS-CoV-2. Pour des raisons de clarté et faute de donnée disponible, nous avons choisi de ne pas aborder les AINS et corticoïdes en topiques et leur impact au cours du COVID-19.

1. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ET COVID-19

1.1. Généralités

Les médicaments contenant de l'ASA ou un AINS ont des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques et inhibent également l'agrégation plaquettaire mais n'ont pas d'effet direct sur le processus pathologique en lui-même. Ils sont largement prescrits et disponibles, pour certains hors prescription, en France et dans le monde entier. Plus de 130 produits contenant de l'ASA et au moins 27 AINS sont par exemple disponibles au Canada. Chez l'homme, près de 20 % des patients prennent des AINS, parfois sans que le médecin ne le sache, notamment après 50 ans et

malgré l'utilisation concomitante d'autres médicaments. Leur efficacité est similaire selon les molécules mais leur toxicité est variable. Les AINS exercent en effet leur activité thérapeutique par inhibition réversible du métabolisme de l'acide arachidonique par la cyclo-oxygénase (COX), empêchant la biosynthèse des prostaglandines physiologiques (PGE2, PGI2 (prostacycline), thromboxane A₂ notamment) aux fonctions multiples et associées à la fièvre, la douleur, l'œdème et la rougeur inflammatoire (3). De plus, les AINS modifient la fonction des polynucléaires neutrophiles et altèrent leur capacité d'élimination bactérienne engendrant un retard de guérison des processus inflammatoires (2).

L'utilisation des AINS (incluant l'ASA) au cours des pathologies infectieuses est-elle par conséquent justifiée, indiquée ou au contraire dangereuse et contre-indiquée ? Que nous a appris la pandémie mondiale liée à la COVID-19 chez les patients infectés ou à risque utilisant des AINS ou de l'ASA en cure courte ou au long cours ? Quelles règles d'utilisation devons-nous en conséquence adopter tant que durera cette pandémie mondiale ? Nous tenterons de répondre à ces différentes questions au travers de ce chapitre.

1.2. AINS et risques d'infections respiratoires et virales

Les AINS sont couramment utilisés en automédication ou prescrits au cours d'infections respiratoires ou pharyngolaryngées, incluant les rhinopharyngites, laryngites et les pneumopathies infectieuses communautaires malgré l'absence de données concernant les complications potentielles pleuro-parenchymateuses secondaires à leur utilisation (4).

Une étude prospective récente incluant 221 patients immunocompétents souffrant de pneumopathie infectieuse communautaire a observé chez les 24 patients (11 %) ayant pris

des AINS avant leur hospitalisation, un allongement de la durée des symptômes infectieux et de la mise en route d'une antibiothérapie (6 jours versus 3 jours, $p=0.001$) et un surrisque multiplié par deux des complications pleuropulmonaires (33 % versus 16 %, $p = 0.05$) (5). Dans cette cohorte, la prise d'AINS (OR 2.57 ; IC95 % 1.02-6.64 ; $p = 0.05$), d'alcool (OR 2.68 ; IC95 % 1.27-5.69 ; $p=0.01$) et le délai d'instauration de l'antibiothérapie (OR 1.10 ; IC95 % 1.03-1.20 ; $p=0.005$) étaient les seules variables indépendamment associées à la survenue de complications pleuropulmonaires. Au cours d'une étude cas-témoins multicentrique ayant inclus 215 enfants (âge moyen 4 ± 2 ans) atteints d'empyème, complication bactérienne pleurale sévère au cours des infections respiratoires virales, la prise d'au moins un AINS préalable à visée symptomatique était significativement et indépendamment associée à la survenue d'un empyème (OR ajustée 2.79 ; IC95 % 1.4-5.58 ; $p=0.004$), en particulier lorsque ces mêmes patients n'avaient pas reçu d'antibiotique préalable à la survenue d'empyème (OR ajustée 3.01 ; $p=0.002$) (6). Ces données cliniques soulignent le danger potentiel que représente l'utilisation des AINS au cours des infections respiratoires y compris virales.

Il existe quelques contre-exemples de la nocivité des AINS et de l'ASA en pathologie infectieuse virale, méritant d'être cités malgré le caractère essentiellement *in vitro* des données disponibles. Ainsi, au cours de l'infection à virus Zika, l'utilisation d'AINS incluant aspirine, ibuprofène, naproxène, et lornoxicam inhibait potentiellement l'entrée du virus Zika et sa réplication au sein d'un modèle *in vitro* de cellules endothéliales de fœtus humain. Autre exemple, l'encéphalite japonaise est une zoonose sévère d'origine virale infectant majoritairement les enfants en induisant une réponse inflammatoire rapide et délétère au niveau du système nerveux central associée à une infiltration de neutrophiles au sein des tissus extraneuraux. En utilisant *in vitro* des cellules de neuroblastome murines et des cellules rénales de

hamster, toutes deux infectées par le virus de l'encéphalite japonaise, plusieurs équipes ont observé que le traitement par aspirine ou indométhacine de ces cellules infectées supprimait intégralement la propagation du virus quel que soit le type de cellule, sa réplication et son effet cytopathogène (7). L'inhibition de synthèse des prostaglandines, mécanisme d'action principal de l'ASA et des AINS, ne semblait cependant pas associée à l'effet antiviral observé. Chez la souris infectée par le virus Influenza A/H5N1, un traitement par celecoxib, puissant inhibiteur spécifique de COX-2, associé à la mesalazine et au zanamivir, réduisait « l'orage cytokinique » et l'apoptose comparativement aux mêmes souris traitées par mésalazine et zanamivir seuls. Cependant, l'utilisation d'AINS sur d'autres modèles d'infection à virus grippal a été associée à un ralentissement de l'élimination du virus et à une recrudescence du risque de surinfection (2). Enfin, la prise au long cours de faibles doses d'ASA chez des femmes africaines infectées par le Virus de l'Immuno-déficience Humaine (VIH) diminue de 30 % le nombre de cellules cibles du VIH exprimant les récepteurs T-CD4+ et T-CCR5+ et pourrait être bénéfique en matière de prévention de contamination par le VIH des partenaires de ces femmes séropositives.

En résumé, ces données principalement rétrospectives ou expérimentales sont insuffisantes, quel que soit le domaine thérapeutique pour recommander dans ces indications l'utilisation d'ASA ou d'AINS.

1.3. AINS et spécificités face au SRAS-CoV-2

La prise en charge de la pandémie mondiale sans précédent liée au SRAS-CoV-2 a été rendue particulièrement complexe en raison de l'absence de traitement antiviral efficace à ce jour. L'utilisation d'AINS notamment au long cours, mais

également d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont fait l'objet de très nombreuses spéculations en raison du sur-risque d'infection, notamment de formes sévères, au SRAS-CoV-2 chez ces patients (2). Les spéculations concernant COVID-19 et AINS sont doubles : d'une part concernant la probabilité de contracter le COVID-19 lorsque l'on est traité par AINS systémique au long cours ; d'autre part, celle de développer une forme sévère ou très symptomatique sous AINS. L'inhibition de COX-1 sous AINS réduit la production de prostaglandines, substances pro-inflammatoires et pyrogènes. Le mécanisme par lequel les AINS et notamment l'ibuprofène augmentent l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, point d'entrée dans les pneumocytes identifié du SRAS-CoV-2, n'est pas élucidée à ce jour. L'utilisation d'AINS est également associée à un risque d'immunodépression induite, source de forme sévère de COVID-19. Cependant, les AINS, notamment l'ibuprofène en vente libre, sont utilisées de manière courante à visée antalgique et antipyrétique en infectiologie, deux symptômes fréquents et non spécifiques du COVID-19 (2). Une étude de 2006 concernant la précédente épidémie à SRAS-CoV-1, conduite chez des chiens a montré que l'indométhacine inhibait la réplication virale, suggérant un bénéfice potentiel au cours du traitement de cette infection (8). Cependant, aucune donnée clinique n'existe pour confirmer l'efficacité thérapeutique de l'indométhacine ou des AINS en général au cours de l'infection à COVID-19. L'utilisation d'AINS associée dans certaines cohortes aux formes sévères voire létales de COVID-19 est peut-être un facteur confondant. En effet, l'âge est un facteur de mauvais pronostic connu et indépendant de formes graves de COVID-19. Or, les patients âgés sont plus souvent sous AINS notamment au long cours que les sujets jeunes (2). Et malheureusement, aucune étude ni aucun modèle ajusté sur l'âge n'existe pour confirmer l'association statistique indépendante entre les AINS et les formes graves de COVID-19.

1.4. Règles d'utilisation en pratique des AINS face au SRAS-CoV-2

1.4.1. Sujets symptomatiques avec documentation par RT-PCR du SRAS-CoV-2

Il n'y a pas de preuve actuelle établie de la dangerosité des AINS au cours de l'infection à COVID-19. Cependant, sous réserve des données des études de cohortes prospectives observationnelles à venir et en dehors d'essais cliniques, il est préférable d'utiliser d'autres antipyrétiques tels que le paracétamol et d'éviter les AINS au moment de l'infection (2).

L'Organisation Mondiale de la Santé et la Commission des Médicaments Humains en Grande-Bretagne se sont initialement prononcées en défaveur de l'utilisation des AINS, en particulier de l'ibuprofène au cours du COVID-19, avant de revoir leur position en autorisant les prescriptions de paracétamol mais également d'ibuprofène au cours de cette affection en fonction de l'indication clinique. L'argument principal contre l'utilisation d'AINS, mais aussi de paracétamol au cours du COVID-19, est essentiellement lié au risque de retard diagnostique et de prise en charge en raison du masquage de la fièvre chez ces patients (2). Chez les patients COVID-19 avec une symptomatologie digestive, les AINS doivent en revanche être évités en raison de leur toxicité digestive risquant de majorer les lésions digestives susceptibles de survenir au cours de l'infection à SRAS-CoV-2 (9). Chez les patients ayant une infection respiratoire, ou une atteinte respiratoire notamment sévère liée au COVID-19, les AINS doivent être évités sinon proscrits, en particulier par voie parentérale, en raison du risque accru d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (2,7).

En résumé, l'utilisation d'AINS systémiques au cours du COVID-19 doit privilégier la voie orale, ainsi qu'une administration intermittente ou en cure courte et à la plus faible dose efficace possible, car il n'est pas démontré que, dans ce contexte, les AINS aggravent l'infection à SRAS-CoV-2 (2). La problématique des AINS disponible sans prescription, en particulier les différentes formes d'ibuprofène, réside dans la difficulté d'en détecter la prise (indication, dose, durée, récurrence) au cours de l'interrogatoire des patients en raison du biais de mémoire (2).

1.4.2. Initiation ou poursuite des AINS durant la pandémie à SRAS-CoV-2

L'initiation d'un traitement AINS systémique est possible mais nécessite de bien formuler son indication thérapeutique dans le contexte de la pandémie à COVID-19. Les règles habituelles de bon usage prévalent, à savoir une dose minimale efficace et une durée courte, à adapter selon les indications.

Concernant la poursuite des AINS systémiques au cours de maladies chroniques, Fang et collaborateurs ont mis en garde contre la surinterprétation des hypothèses d'immuno-dépression induite par les AINS associé au risque de forme grave de COVID-19, source de changement parfois brutaux et injustifiés de traitement risquant de menacer le pronostic de la pathologie chronique ou aiguë sous-jacente (10). En conséquence, et au même titre que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, **ils recommandent de ne pas modifier ou interrompre un traitement AINS au long cours sans une concertation multidisciplinaire cliniquement argumentée.**

1.4.3. Sujets sous AINS et exposés au SRAS-CoV-2 mais asymptomatiques

Pendant le délai d'incubation de 2 semaines, il est particulièrement nécessaire d'éduquer le patient sur l'importance du suivi des mesures barrières (port du masque, distanciation physique et lavage des mains). De plus, durant cette période, **les recommandations précédentes s'imposent : ne pas interrompre le traitement et respecter une dose minimale efficace. Par ailleurs, chez ces sujets, il ne faut pas méconnaître une infection débutante dont les symptômes auraient été masqués par le traitement.**

1.5. Conclusion

Quelle que soit la situation, le clinicien doit être en mesure d'identifier le profil de son patient, ses antécédents, ses comorbidités, et la raison de la prescription d'AINS tant que dure la pandémie de SRAS-CoV-2. **Bien que les AINS systémiques doivent être proscrits au cours de certaines formes sévères de COVID-19, il n'est pas certain ni prouvé que toutes les formes de COVID-19 contre-indiquent l'utilisation de ces traitements, en particulier les formes mineures ou modérées dont le pronostic est excellent.**

- 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