Biothérapies prometteuses dans la COVID-19

Promising biologic therapies in COVID-19

Siham Bencheikh, Fadia Rahal, Salima Lefkir-Tafiani

Service de rhumatologie CHU
Beni Messous, Alger - Algérie

Correspondance à :
Siham BENCHEIKH
dr.sihambencheikh@gmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2020.S718>

Historique de l'article :

Reçu le 6 août 2020

Accepté le 12 août 2020

Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License ([CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Bencheikh S, Rahal F, Lefkir S. Biothérapies prometteuses dans la COVID-19. *Batna J Med Sci* 2020;7(S1):S34-S37. <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2020.S718>

RÉSUMÉ

Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de l'infection par le SRAS-CoV-2 ont démontré que les formes graves de la COVID-19 avec des dommages cellulaires importants sont dues à une libération excessive des cytokines comme l'IL-6, IL-2, l'IL-7, l'IL-10 et le TNF-alpha. De ce fait le contrôle de cette tempête cytokinique a été proposé comme un moyen de sauvetage. De multiples essais cliniques utilisant des biothérapies visant à neutraliser ces cytokines sont en cours avec des résultats prometteurs pour certains d'entre eux. Malheureusement, aucun traitement efficace que ce soit curatif ou préventif (vaccin) n'a encore vu le jour et ce malgré les efforts déployés par la communauté scientifique de par le monde depuis le début de cette pandémie.

Mots-clés : Biothérapies, Tempête cytokinique, Covid-19.

ABSTRACT

The progress for understanding the pathophysiology of the infection with SARS-CoV-2 showed that severe forms of COVID-19 with significant cellular damages are due to excessive release of cytokines like IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 and TNF alpha. Therefore, the control of the cytokine storm has been suggested as a way of saving this category of patients, and multiple clinical trials using biologics, aiming at neutralizing these cytokines, are underway with promising results for some. Unfortunately, no effective treatment, whether curative or preventive (vaccine) has yet emerged, despite the efforts made by the scientific community around the world since the beginning of this pandemic.

keywords: Biologic therapies, Cytokine storm, Covid -19

INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par le Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SRAS-CoV-2), dont les gouttelettes de salive et les contacts constituent le principal mode de transmission.

Depuis le premier cas signalé à Wuhan, en Chine, en décembre 2019, l'épidémie s'est progressivement étendue, devenant rapidement une infection pandémique ; il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans. Ce nouveau coronavirus a touché plus de 13 millions de personnes avec 580 045 décès signalés dans le monde (1) incombant ainsi à la communauté scientifique d'accélérer les recherches et de multiplier les essais cliniques mais malgré tous les efforts déployés, à ce jour il n'existe aucun traitement spécifique de la COVID-19 aux différents temps de son évolution, depuis sa prévention jusqu'à ses complications les plus sévères. Les médicaments étudiés actuellement ont été conçus pour d'autres affections, ce sont donc des médicaments « repositionnés ». Aucun d'entre eux n'est dénué d'effets indésirables et leur évaluation repose toujours sur l'estimation d'un rapport bénéfice/risque.

Les cibles thérapeutiques sont les suivantes :

- Le virus SRAS-CoV-2 lui-même : inhibiteurs de l'entrée du virus dans la cellule cible (anticorps de patients convalescents, inhibiteur de protéase à sérine/mésylate de camostat) ; inhibiteurs du trafic intracellulaire du virus (hydroxychloroquine [HCQ]) ; médicaments antiviraux, seuls ou en association, avec ou sans interféron, ayant une action à différentes étapes du cycle viral : inhibition de la réplication du génome viral par des inhibiteurs de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (remdesivir) ou inhibiteurs de protéases (lopinavir et ritonavir) (2);
- Les mécanismes immuno-inflammatoires dérégulés : Ils sont induits par l'infection chez certaines personnes (« orage cytokinique ») : anticorps comme les anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL6 et d'autres immunosuppresseurs et immunomodulateurs qui ont démontré une efficacité sur la COVID-19 à la fois *in vitro* et sur un modèle animal ainsi que dans les petites séries de cas (3).
- D'autres pistes sont suggérées par des observations cliniques ou épidémiologiques, par exemple la moindre fréquence du tabagisme ou des affections psychiatriques chez les patients atteints par la COVID-19 (nicotine, chlorpromazine).

PROFIL DES CYTOKINES AU COURS DE LA COVID 19 (FIGURE 1)

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale (4), et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire avec hypersécrétion de cytokines (tempête cytokinique) ainsi des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de forme sévère de la COVID-19 (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF-alpha) (5). Certaines d'elles emploient une voie de signalisation intracellulaire distincte médiée par Janus kinases (JAK) (6). Par exemple, l'IL-6, qui agit comme un élément pivot dans le syndrome de libération de cytokines (SRC), active la voie de signalisation JAK-STAT (Janus kinases and signal transducers and activators of transcription) pour conférer diverses fonctions biologiques y compris la régulation immunitaire (7). Plusieurs chimiokines sont également hyper-produites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés et parmi elles la CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), la CCL2 et la CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), la CCL7 (recrutant les monocytes) et la CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK). Les gènes de la voie de NF-κB semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- alpha.

Dans l'étude de Zhou *et al.*, des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère (8). Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens. En revanche, les taux d'IL-1 bêta active et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés. Cette hyperactivation de la voie NF-κB pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocyttaire d'IL-6 et de TNF-alpha NFκB-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocyttaire. La production de TNF-alpha semble également inductible par

liaison de la protéine S à l'ACE2 (L'enzyme de conversion de l'angiotensine II), responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF-alpha converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2. Des études suggèrent aussi l'existence d'une réponse IFN-1 insuffisante chez les patients atteints de forme sévère (4).

LES BIOTHÉRAPIES À L'ESSAI

Inhibiteurs de l'Interleukine-6 (IL-6)

Le rationnel derrière l'utilisation des molécules bloquant les récepteurs à l'interleukine 6 (IL-6) repose sur une accumulation de données montrant l'implication de l'IL6 dans la COVID-19. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par divers types de cellules, notamment les lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes (9). L'infection par le SARS-CoV induit une production dose-dépendante d'IL-6 à partir des cellules épithéliales bronchiques (10).

Trois anticorps monoclonaux (mAb) enregistrés bloquent les récepteurs IL6 (IL6R) :

- Le Tocilizumab (Actemra®, Roche) est une immunoglobuline IgG1 humanisée qui se lie à l'IL6R soluble et lié à la membrane, inhibant la signalisation pro-inflammatoire de l'IL6. Ses principales indications enregistrées sont : la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique systémique et l'artérite à cellules géantes.
- Le Sarilumab (Kevzara®, Sanofi/Regeneron) est une immunoglobuline IgG1 entièrement humaine qui se lie à l'IL6R soluble et lié à la membrane. Il est actuellement enregistré (États-Unis, UE, Suisse) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- Le Siltuximab (Sylvant®, Janssen-Cilag) est une immunoglobuline IgG1k chimérique empêchant la liaison de l'IL-6 humaine aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (IL-6R). Il est indiqué (Etats-Unis, UE, Suisse) pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman multicentrique (MC), non-infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et le HHV-8 (virus d'herpès humain 8).

Plusieurs autres études observationnelles rétrospectives sur de petites séries parlent d'efficacité du Tocilizumab majoritairement chez les patients atteints d'une forme sévère COVID-19 (soins intermédiaires ou soins intensifs) (11).

Une étude rétrospective portant sur 21 patients atteints de formes graves de la COVID-19 a montré qu'un traitement par Tocilizumab à raison de 4 à 8 mg/kg en perfusion d'une heure à 12h d'intervalle améliore la saturation en oxygène et les images de pneumonie observées sur la TDM, avec normalisation de la lymphopénie chez la plupart des patients et normalisation des niveaux de PCR chez la plupart des patients (12).

Les recommandations chinoises ont introduit le Tocilizumab comme option pour les patients souffrant d'une atteinte pulmonaire bilatérale étendue ou pour les patients gravement malades présentant des taux élevés d'IL-6 (13). Cependant, aucune donnée n'est encore disponible sur l'introduction du tocilizumab chez les patients COVID-19 présentant des stades précoces d'insuffisance respiratoire, mais dans la littérature rhumatologique, l'intérêt majeur d'un traitement précoce par ce médicament sur la progression des dommages due à l'inflammation a été bien documenté, certaines recommandations ont introduit le dosage de l'IL6 avec un seuil supérieur à 20 pg/ml comme critère de traitement par le Tocilizumab(14).

La preuve de l'efficacité clinique et de l'innocuité du tocilizumab chez les patients atteints de COVID-19 n'a toutefois pas été établie dans des études randomisées contrôlées.

Concernant le Sarilumab, des données préliminaires non publiées concernant une étude de phase 3 aux États-Unis montrant l'absence de bénéfice du Sarilumab à 400 mg vs placebo chez des patients COVID-19 nécessitant une ventilation mécanique. Jusqu'à l'heure actuelle, près de 60 essais cliniques sont répertoriés sur clinicaltrials.gov pour le Tocilizumab, 17 pour le Sarilumab et 3 pour le Siltuximab. L'utilisation du Tocilizumab (et autres anti-IL6R) pour la prise en charge de la COVID-19 doit être murement réfléchi et discuté avec le patient, tout en prenant en compte le rapport bénéfice/risque.

Leur utilisation devrait ainsi être privilégiée dans le cadre d'essais cliniques (11).

Inhibiteurs de Interleukine (IL1)

L'IL-1 joue un rôle essentiel dans le syndrome de libération de cytokines, et elle pourrait être impliquée dans la pneumonie interstitielle de COVID-19. L'anakinra (antagoniste des récepteurs de IL1) est une biothérapie bien connue des rhumatologues avec sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la PR. C'est une biothérapie anti-inflammatoire puissante ayant fait l'objet de quelques études d'efficacité dans les sepsis sévères. L'interleukine 1 est l'une des cibles thérapeutiques potentielles des formes sévères hyper-inflammatoires de la COVID-19. Il existe plusieurs essais cliniques en cours. Les essais cliniques parisiens Ana-COVID (15) et italien (16) ont montré que le traitement par Anakinra a été associé à la réduction des besoins de ventilation mécanique et de mortalité, sans pour autant agir sur le taux de la C-réactive protéine.

Anti TNF-Alpha

Il existe aujourd'hui quelques observations de patients traités par anti-TNF alpha et ayant développé une infection COVID-19.

Plusieurs observations ont fait état d'une évolution tout à fait bénigne chez 3 patients traités par inhibiteurs du TNF alpha. Il s'agit d'un sujet ayant une maladie de Behçet, pour le second une PR et pour le 3ème une spondylarthrite ankylosante (17).

Au moment de l'infection COVID-19, les 3 patients sont considérés en rémission. Ils ne reçoivent pas de corticothérapie. Il s'agit de l'infliximab dans 2 cas et du golimumab dans 1 cas. Les 3 patients ont fait une forme considérée comme bénigne avec notamment absence de dyspnée. Aucun patient n'a nécessité d'hospitalisation et aucun n'a fait l'objet d'un traitement spécifique de type antiviral ou hydroxychloroquine. Les auteurs signalent que le traitement anti-TNF a pu être repris 3 semaines après la résolution des symptômes.

Dans leur discussion, les auteurs rappellent que *in vitro* le TNF peut être associé à une plus grande pénétration intracellulaire du virus via l'interaction avec ACE2, par conséquent l'augmentation de la production de TNF pourrait donc faciliter l'infection virale et causer des dommages aux organes. En effet, un traitement anti-TNF a été suggéré comme option thérapeutique possible dans le cadre de COVID-19 (18).

Anti-JAK

Les Janus kinases (JAK) sont une famille de tyrosine kinases. Cette petite famille se compose de JAK1, JAK2, JAK3 et de la tyrosine kinase 2 (TYK2).

Utilisées pour le traitement de nombreuses pathologies inflammatoires telles que la maladie inflammatoire de l'intestin, la PR et le rhumatisme psoriasique. Des études préliminaires ont également soutenu leurs implications thérapeutiques dans le traitement de l'orage cytokinique des formes sévères de la Covid 19.

Le baricitinib, inhibiteur réversible et sélectif des Janus kinases (JAK) 1 et 2. interférant avec la signalisation en aval de nombreuses cytokines comme l'IL-6, il peut également prévenir le syndrome de libération de cytokines qui s'ensuit. Cependant, l'inhibition de la JAK 1 interfère également avec la signalisation de l'interféron qui devrait probablement être préservée dans les premières phases de la maladie. Il faut donc réfléchir à l'équilibre entre les effets bénéfiques et les effets nocifs et définir clairement le délai d'utilisation du baricitinib (19). Sans oublier le risque de réactivation du Virus varicelle-zona, Herpès Simplex et Epstein Barr Virus (20), ce qui pourrait considérablement limiter son utilisation dans le SRAS-CoV-2.

Le tofacitinib, inhibiteur de JAK1 et 3 pourrait atténuer l'inflammation alvéolaire en bloquant le signal IL-6. Il fait l'objet de 3 essais en cours seul ou en association avec l'hydroxychloroquine qui vise à démontrer que l'administration précoce de tofacitinib chez des patients atteints de pneumonie symptomatique pourrait empêcher la détérioration de la fonction respiratoire et le besoin d'une ventilation mécanique et/ou d'une admission dans une unité de soins intensifs.

Interféron β 1a (SNG001)

Le SNG001 est un médicament inhalé qui contient une protéine antivirale appelée interféron bêta (IFN- β). - β est produit dans les poumons lors d'infections pulmonaires virales. Il a été démontré que les personnes âgées et les personnes atteintes de certaines maladies chroniques présentent une carence en IFN- β . De nombreux virus inhibent l'IFN- β dans le cadre de leur stratégie pour échapper au système immunitaire. L'ajout d'IFN- β in vitro protège les cellules pulmonaires de l'infection virale. L'IFN- β protège les cellules contre les coronavirus MERS et SRAS (proches parents du SARS-CoV-2), une théorie a été soulevée selon laquelle le SNG001 pourrait fonctionner en augmentant la production d'IFN- β - censé être supprimé par les coronavirus, pour prévenir ou réduire les symptômes de maladies respiratoires graves, telles que la pneumonie. Au Royaume-Uni, un essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo pour déterminer l'innocuité et l'efficacité du SNG001 inhalé (IFN- β 1a pour nébulisation) pour le traitement des patients atteints d'une infection confirmée par le SRAS-CoV-2 semble être très prometteur (21).

CONCLUSION

Les différentes autorités de santé au monde ont considéré probablement par prudence que les affections inflammatoires chroniques traitées par biomédicaments pouvaient être à risque plus élevé de faire la COVID-19 et notamment des formes sévères de cette virose initialement respiratoire. Pour autant, nous n'avons pas de donnée qui démontre formellement cette augmentation de risque, et à l'inverse les biothérapies ciblées anti-inflammatoires pourraient être bénéfiques en particulier lors des phases dites d'orage cytokinique.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. 20.5.28-Avis-de-ontologie-et-Tt-Covid-v-20.5.29.pdf [Internet]. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2020/05/20.5.28-Avis-de-C2%B4ontologie-et-Tt-Covid-v-20.5.29.pdf>
3. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF, Bursi R, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. J Autoimmun [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 24];111:102468.
4. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. La Revue de Médecine Interne [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Jul 24];41(6):375–89.
5. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. The Lancet [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jul 24];395(10235):1517–20
6. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017 Dec;16(12):843–62.
7. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity. 2019 16;50(4):1007–23.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Jul 24];395(10229):1054–62.
9. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. Annals of Oncology [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 24];31(7):894–901.
10. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng C-TK. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus-Induced Lung Epithelial Cytokines Exacerbate SARS Pathogenesis by Modulating Intrinsic Functions of Monocyte-Derived Macrophages and Dendritic Cells. J Virol [Internet]. 2009 Apr [cited 2020 Jul 24];83(7):3039–48.
11. Curtain F, Terrier J. Anti-il6r et covid-19 : démarche pharmacologique. [cited 2020 Jul 24]. Available from: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anti-il6r_et_covid-19_v1.6.pdf
12. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA. 2020 19;117(20):10970–5.
13. The General Office of National Health Commission. Diagnosis and treatment protocol for Novel coronavirus pneumonia. [cited 2020 Jul 24]. Available from: http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V6.pdf
14. Foca E, et al. Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19.. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <http://www.fvcalabria.unicz.it/COVID-19/LINEE-GUIDA/linee-guida-SIMIT-marzo-2020.pdf>
15. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. The Lancet Rheumatology [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 24];2(7):e393–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2665991320301648>
16. History of Changes for Study: NCT04318366 [Internet]. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04318366>
17. Ghazlani I, Erraoui M. Anti rheumatic therapy at the center of COVID-19: An experience to provide for a pandemic to stem. Revue Marocaine de Rhumatologie. 2020 May 17;51:5–11.
18. Deng X, Yu X, Pei J. Regulation of interferon production as a potential strategy for COVID-19 treatment. arXiv:200300751 [q-bio] [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2020 Jul 24]; Available from: <http://arxiv.org/abs/2003.00751>
19. Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, Boissier M-C, De Vita S. Pistes urgentes dans le traitement de l'infection par le COVID-19 : cibler l'inflammation en aval pour prévenir un syndrome catastrophique. Rev Rhum Ed Fr [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jul 24];87(3):146–9.
20. Mehta SK, Crucian B, Pierson DL, Sams C, Stowe RP. Monitoring immune system function and reactivation of latent viruses in the Artificial Gravity Pilot Study. J Gravit Physiol. 2007 Jul;14(1):P21–25.
21. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? BMJ [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2020 Jul 24];m1252. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m1252>