

Covid-19 : tour du monde des pistes de traitements potentiels



Alors que de nombreux pays à travers la planète préparent et travaillent activement sur la phase du déconfinement, le Dr Stéphane Gayet revient sur les pistes de traitements contre le Covid-19 et notamment sur les vaccins ou sur la solution du professeur Didier Raoult à base d'hydroxychloroquine.

Avec Stéphane
Gayet

Atlantico.fr : Que savons-nous aujourd'hui des pistes de traitements du CoVid-19 ?

Antiviraux et antibiotiques : deux classes thérapeutiques sans aucun point commun

Stéphane Gayet : On parle bien ici de médicaments qui agissent *in vivo*, c'est-à-dire dans notre corps. Ils n'ont rien à voir avec les produits antimicrobiens qui agissent sur notre peau et nos muqueuses accessibles (antiseptiques), ou dans l'environnement (désinfectants ou biocides).

Les principaux agents microbiens, infectieux pour l'homme, sont les virus et les bactéries. On a affaire à deux types fondamentalement différents de microorganismes. Les virus sont des particules biologiques complexes, mais inertes et sans métabolisme (ni respiration, ni nutrition, ni mobilité, ni synthèses, ni reproduction...) ; fondamentalement, les virus ne sont pas des organismes vivants, mais des agents biologiques sans la moindre autonomie. On ne peut donc pas « tuer » un virus, mais uniquement le rendre non infectieux (l'inactiver). L'infection virale commence par l'adhésion d'une particule virale ou virion à une future cellule hôte, possédant un récepteur membranaire capable de reconnaître au moins un antigène de surface du virus (pour le SARS-CoV-2, le récepteur ACE-2 de la cellule reconnaît la protéine S de surface du virus), afin de permettre l'adsorption (ou adhésion, attachement) du virion à la membrane cellulaire. Cette première étape est naturellement indispensable à l'initiation de l'infection, car le virus n'agresse pas la cellule : c'est la cellule qui, en adsorbant puis absorbant le virion, va s'autodétruire du fait de la lecture de l'information virale (acide nucléique du virus). La suite de l'infection est simple : après avoir absorbé le virion, la cellule ouvre la capsid virale, ce qui libère le génome viral ; elle lit ensuite le génome viral et c'est là que commence sa perte : ce génome agit comme un ensemble d'instructions obligatoires pour la cellule (arrêt de ses activités et synthèse de particules virales en nombre industriel, processus qui va souvent aboutir à la mort cellulaire). On peut schématiquement résumer ainsi le pouvoir pathogène viral : le virus contient des instructions obligatoires qui tuent la cellule après qu'elle l'ait répliqué un nombre gigantesque de fois.

On peut empêcher une infection virale, en bloquant l'adsorption du virion à la cellule hôte potentielle. On peut aussi agir en entravant la réplication du virus par la cellule qui l'a déjà absorbé. Les antiviraux ont une action vraiment complexe et ce ne sont en général pas des produits naturels.

Au contraire, c'est simple pour les bactéries : ce sont des êtres vivants rudimentaires, unicellulaires et la principale arme thérapeutique dont nous disposons contre elles est bien connue : les antibiotiques. Le mot antibiotique signifie « agit contre les bio microorganismes », c'est-à-dire les bactéries. Les antibiotiques tuent les bactéries qui leur sont sensibles ; ce sont des substances au départ presque

toujours d'origine naturelle (il s'agit d'armes synthétisées par les bactéries et les champignons, afin d'éliminer les bactéries qui les gênent dans leur milieu de vie).

Les antiviraux : des substances en général non naturelles et dont le mode d'action est très complexe

Avec les antiviraux, on passe à un haut niveau de complexité. La multiplication virale est donc entièrement effectuée par la cellule infectée, selon un cycle précis. Les étapes de ce cycle sont : **adsorption**, **absorption** (ou pénétration), **décapsidation** (ouverture par la cellule de la capsid virale qui protège le génome du virion), **réplication** du génome viral, **transcription** des gènes du génome viral (leur lecture et leur copie sous la forme d'ARNs messagers ; en réalité, cette étape est sans objet pour le coronavirus, dont le génome à ARN simple brin positif fait directement office d'ARNs messagers), **traduction** des ARNs messagers (synthèse des protéines virales codées par les ARNs messagers), **synthèse** de tous les constituants viraux par la cellule, **assemblage** puis **maturation** des virions, et enfin leur **libération** dans le milieu extracellulaire.

Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une molécule antivirale. En réalité, il n'existe pas un seul cycle de multiplication virale, mais au moins 7 cycles différents : ils diffèrent selon qu'il s'agit d'un virus à ADN ou à ARN, et dans chacun de ces deux groupes selon la famille de virus (il existe au moins 3 cycles différents pour les virus à ADN et quatre cycles différents pour les virus à ARN).

La recherche de substances antivirales est aussi complexe que la recherche de substances anticancéreuses. C'est pourquoi, dans un cas comme dans l'autre, il s'agit de médicaments très coûteux, du moins quand on part des réactions biochimiques pour inventer une molécule qui va bloquer efficacement telle ou telle étape indispensable au virus ou à la cellule cancéreuse. Les travaux de recherche de ce type ont ainsi conduit à mettre au point des molécules antivirales contre les virus de l'herpès, de la varicelle, du zona, le cytomégalo virus (CMV), les virus VIH-1 et VIH-2, les virus des hépatites B et C, et sans oublier le virus de la grippe.

Première méthode de recherche : à partir des phénomènes biochimiques se produisant lors du cycle viral

Nous l'avons dit, partir des réactions biochimiques à la recherche d'une façon de bloquer telle ou telle étape est fastidieux, long et très coûteux. Quand on est parvenu à créer une molécule candidate à devenir médicament, il faut passer par les trois phases d'un essai thérapeutique avant commercialisation : **la phase 0 ou étape préclinique** évalue l'efficacité et la toxicité chez l'animal ; **la phase I** évalue la tolérance chez l'homme sain (ou déjà chez l'homme malade, dans certaines maladies très graves) ; **la phase II** évalue l'efficacité pharmacologique chez l'homme malade (uniquement sur quelques dizaines de patients) ; **la phase IIa** recherche la dose minimale efficace ; **la phase IIb** recherche la dose optimale ; **la phase III** évalue l'efficacité thérapeutique, cette fois chez plusieurs centaines ou milliers de patients ; et **la phase IV** continue à évaluer le médicament après sa commercialisation (effets secondaires : pharmacovigilance ; stratégie thérapeutique).

Les molécules antivirales mises au point selon cette première méthode ont en général un nom qui se termine par « vir ».

On peut citer le remdesivir (non commercialisé), le lopinavir et le ritonavir (KALETRA : association de ces deux molécules).

Deuxième méthode de recherche : tests de médicaments déjà commercialisés pour d'autres maladies

Cette deuxième méthode est, contrairement à ce que l'on pourrait penser, une méthode moderne. Elle consiste à tester de façon systématique tout un ensemble de médicaments déjà commercialisés, mais utilisés pour soigner d'autres maladies que des infections virales. Elles sont modernes, parce qu'elles n'étaient guère possibles avant l'avènement des bases de données gigantesques et celui de la kyrielle d'outils numériques puissants que l'on utilise, tant pour exploiter ces bases de données, que pour sélectionner les molécules et les tester systématiquement sur des cellules infectées par des virus.

Cette méthode a tout son intérêt : elle permet de court-circuiter les phases 0 et I ; s'il s'agit de médicaments très utilisés, dont on en connaît déjà bien la tolérance et les effets secondaires fréquents.

On peut citer la chloroquine (NIVAQUINE) et l'hydroxy chloroquine (PLAQUENIL). Le premier est un très ancien antiparasitaire efficace (de moins en moins) contre le paludisme, le deuxième est utilisé aujourd'hui comme anti-inflammatoire pour des maladies chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé.

Troisième méthode, non scientifique et même complètement empirique : la phytothérapie

Cette méthode n'est pas de nature scientifique. Elle consiste à tester des extraits de plantes ou plutôt des mélanges d'extraits de plantes. Bien sûr, au départ, presque tous les médicaments commercialisés aujourd'hui ont été tirés de plantes, dont l'efficacité thérapeutique a été découverte fortuitement. Mais depuis, on a isolé chimiquement leur principe actif et on a appris à le concentrer, l'extraire ou le produire par synthèse ou hémisynthèse.

On peut citer une association phytothérapique (APIVIRINE) qui est déjà commercialisée en Afrique comme antirétroviral pour traiter l'infection à VIH. Son inventeur, Valentin Agon, affirme que ce médicament est efficace sur le SARS-CoV-2.

Alors, qu'en est-il aujourd'hui des traitements contre la CoVid-19 ?

1. Le **remdesivir** inhibe la réplication du génome viral à ARN. Il a été développé pour le virus Ebola. Il a une activité in vitro (c'est-à-dire au laboratoire) sur le SARS-CoV-2. Il fait l'objet d'essais cliniques chez des malades CoVid-19, en particulier souffrant d'une forme grave. Sa toxicité potentielle est surtout rénale, et aussi hépatique.

Plusieurs essais sont en cours dans différents pays. En Europe, cette molécule fait partie de l'[essai clinique multicentrique \(dans plusieurs pays\) Discovery](#). Les résultats sont encourageants, mais on ne peut encore tirer aucune conclusion.

2. L'association de **lopinavir et ritonavir** (KALETRA) inhibe la maturation des virions, c'est-à-dire à la fin du cycle viral. Ce médicament bicomposé est utilisé depuis plus de 20 ans pour le traitement de l'infection à VIH-1. Il a une efficacité sur les virus SARS-

CoV et MERS-CoV. Les effets indésirables sont surtout digestifs et lipidiques (perturbation du métabolisme des lipides). Il existe de nombreuses interactions avec d'autres médicaments.

Plusieurs essais sont en cours dans différents pays. Ce médicament fait lui aussi partie de l'essai européen **Discovery** (dans lequel il est administré, soit seul, soit en association avec l'interféron bêta). Un premier résultat ne montre aucun bénéfice de ce traitement quand il est donné dans les formes graves (insuffisance respiratoire aiguë) de CoVid-19. Mais d'autres résultats semblent indiquer qu'il serait efficace dans les formes débutantes.

3. **L'hydroxy chloroquine** (PLAQUENIL) a un mode d'action encore inconnu sur l'infection virale. Cette molécule a montré une efficacité in vitro (au laboratoire) sur des cellules infectées par le SARS-CoV-2. Les effets secondaires fréquents et bénins sont des troubles digestifs, des céphalées (maux de tête), une vision floue et une éruption cutanée (« boutons ») ; les effets secondaires peu fréquents et sérieux sont une possibilité d'hypoglycémie et des troubles du rythme cardiaque.

Des essais préliminaires ont conclu à une négativation précoce de la charge virale, effet qui serait renforcé en associant l'hydroxy chloroquine (PLAQUENIL) à l'**azithromycine** (ZITHROMAX), qui est un antibiotique oral de la famille des macrolides. L'hydroxy chloroquine seule (sans azithromycine) fait elle aussi partie de l'essai européen **Discovery**. Le professeur Didier Raoult (Marseille) affirme avoir les preuves indiscutables d'une importante efficacité clinique de l'association d'hydroxy chloroquine et d'azithromycine, la prescrit largement dans son hôpital et en fait une promotion énergique. Plusieurs pays du monde ont adopté cette association et [l'utilisent avec satisfaction pour traiter les malades CoVid-19](#) Mais les contradicteurs de Didier Raoult réclament la preuve « scientifique » de cette efficacité.

4. **L'interféron bêta** (BETAFERON) est un autre médicament, qui n'est pas à proprement parler antiviral. [Les interférons \(IFN\) sont des glycoprotéines](#) (protéines « sucrées ») que des cellules produisent et libèrent dans le milieu intérieur, lorsqu'elles sont infectées par un virus. Les interférons ne sont pas spécifiques de tel ou tel virus, mais spécifiques de telle ou telle espèce animale qui les produit (interférons humains, interférons du chimpanzé...). Les IFN ont une forte activité : ils activent des réactions immunitaires qui aboutissent à rendre les cellules (encore saines) réfractaires à l'infection virale (c'est l'état dit antiviral). Contrairement aux médicaments antiviraux, les interférons qui sont des molécules naturelles n'agissent pas sur les virus, mais sur les cellules susceptibles d'être infectées par eux.

Les IFN de type I (dont l'interféron bêta) sont produits par presque toutes les cellules de l'organisme, lors d'une infection virale. Ce sont des protéines de l'immunité innée (naturelle, non adaptative), non spécifiques, faisant partie de la grande famille des **cytokines** qui sont des médiateurs immunitaires, des facteurs d'activation de l'immunité cellulaire. Ces interférons sont utilisés en thérapie antivirale ainsi que pour le diagnostic de certaines infections virales. En plus de leur rôle dans l'établissement d'un état antiviral, les IFN de type I ont des propriétés cyostatiques (ils s'opposent aux divisions cellulaires) et des propriétés immunomodulatrices concernant l'immunité adaptative.

L'interféron bêta fait lui aussi partie de l'essai européen **Discovery**, mais pas seul : il est toujours administré en association avec le **lopinavir et le ritonavir** (KALETRA). Ce médicament est en cours d'essais thérapeutiques.

5. **Le tocilizumab** (ROACTEMRA) est un immunomodulateur. C'est une molécule **inhibant** l'action de l'interleukine 6 (IL-6) qui est une **cytokine** (voir ci-dessus). Le tocilizumab se lie de manière spécifique (c'est un anticorps monoclonal) aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par un grand nombre de types cellulaires, notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. Elle participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines (anticorps) et l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation.

Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies (tumeurs).

On voit donc que le tocilizumab exerce une action anti-cytokine et donc anti-inflammatoire. Dans les formes graves de CoVid-19, on considère que c'est un excès de phénomènes inflammatoires qui provoque l'atteinte pulmonaire. D'où l'essai de cet anti-IL-6 dans ces formes graves. Ce médicament est en cours d'essais thérapeutiques.

6. Les **antibiotiques**, dont l'**azithromycine** (ZITHROMAX) n'ont généralement pas d'action antivirale connue. S'ils sont efficaces dans la CoVid-19, c'est probablement en raison de leur action antibactérienne sur des bactéries, soit de co-infection (bactéries intracellulaires, telles que des mycoplasmes, chlamydia...), soit de surinfection (bactéries extracellulaires, telles que des hœmophilus, des pneumocoques...). Mais l'efficacité de l'azithromycine dans cette maladie, surtout en association avec de l'hydroxy chloroquine, doit faire l'objet d'essais complémentaires.

7. La **phytothérapie** est une méthode de traitement – considérée comme non scientifique – consistant à administrer des concentrés ou des extraits de plantes et le plus souvent de plusieurs plantes en même temps. Souvenons-nous qu'au départ, tous les médicaments ou presque proviennent de plantes. Mais avec la phytothérapie, les molécules actives sont mêlées à de nombreuses autres molécules, on ne maîtrise pas la concentration de ces principes actifs et elle peut de plus varier largement en fonction de l'origine des plantes. La phytothérapie est proche de l'aromathérapie qui consiste à administrer des huiles essentielles de plantes (extraits énormément concentrés).

Synthèse sur les traitements curatifs de la CoVid-19

Comme on le voit, il n'existe à ce jour encore aucun traitement dont l'efficacité est scientifiquement et formellement établie. Cependant, le protocole thérapeutique du professeur Didier Raoult, qui associe de l'hydroxy chloroquine à de l'azithromycine, est de très loin celui qui connaît le plus de succès auprès des médecins. Il est actuellement très utilisé de par le monde, mais les autorités scientifiques sont toujours en attente d'une preuve irréfutable de son efficacité clinique.

Nous devrions en savoir plus d'ici quelques mois.

La piste d'un vaccin est-elle toujours privilégiée ?

D'une manière générale, les vaccins sont les meilleures armes thérapeutiques contre les virus et les antibiotiques les meilleures contre les bactéries. Les vaccins sont préventifs et les antibiotiques essentiellement curatifs.

On peut rappeler les succès vaccinaux suivants en matière d'infections virales : rage, variole, poliomyélite antérieure aiguë, hépatite virale B, hépatite virale A, rougeole, rubéole, oreillons, grippe, varicelle, zona, infection à rotavirus, infection à papillomavirus, Ebola... et sans parler des vaccins vétérinaires.

Dans l'état actuel de nos connaissances, c'est du côté de la vaccination que se situe la meilleure arme contre les virus.

Avec SARS-CoV-2, on a affaire à un virus à génome de type ARN qui est assez stable : il ne devrait pas sembler-t-il se modifier facilement, ou alors pas de façon conséquente.

Technologiquement, on sait que l'on sera capable de mettre au point un vaccin contre SARS-CoV-2, comme on l'a fait contre l'une des dernières souches du virus Ebola qui sévit en Afrique.

Mais la mise au point d'un vaccin est longue malgré tous les efforts de rapidité qui sont faits. Les premiers vaccins ne devraient pas être disponibles avant fin 2021 ; cela paraît bien tard étant donné l'ampleur de la pandémie.

Le traitement à l'hydroxy chloroquine du Pr Raoult semble avoir perdu de son attrait auprès des chercheurs américains. Sommes-nous allés trop vite sur ce traitement ? Des enjeux autres que sanitaires sont-ils à considérer sur la question de l'hydroxy chloroquine ?

La médecine moderne occidentale, cartésienne, se fonde sur des preuves dites scientifiques. Ces preuves scientifiques d'efficacité sont apportées par des essais cliniques rigoureux et exigeants, dont l'organisation, le déroulement et l'exploitation suivent des méthodes épidémiologiques scientifiques mondialement consensuelles.

Mais de tels essais cliniques sont fastidieux, longs et coûteux. Avant que la méthode de l'essai thérapeutique - qui consiste à comparer deux groupes de patients, l'un traité par le produit A, l'autre par le produit B - ne s'impose comme le standard mondial de la médecine fondée sur les preuves, on parvenait tout de même à acquérir la conviction que tel ou tel produit, que telle ou telle méthode, étaient efficaces, en comparaison avec les autres façons de soigner : c'est ce que l'on appelait une évidence clinique.

D'un côté, il y a le professeur Didier Raoult qui est un enseignant-chercheur compétent et expérimenté, qui a largement utilisé l'association d'hydroxy chloroquine et d'azithromycine et affirme - en s'appuyant sur ses essais et son expérience - que ce traitement a une bonne efficacité sur la CoVid-19 ; de l'autre côté, il y a les autorités scientifiques qui exigent que la preuve scientifique de l'efficacité de ce traitement soit apportée. C'est un peu un dialogue de sourds. On espère que cette incertitude sera levée grâce à des études complémentaires. [En attendant, ce traitement est largement administré \(sauf en France\) et semble-t-il avec satisfaction](#)

Didier Raoult est loyal et fougueux ; il a probablement affirmé trop promptement et avec insuffisamment de précautions que l'hydroxy chloroquine était le produit qui allait transformer le pronostic de la CoVid-19.

Dans cette affaire, il faut bien voir les enjeux financiers : les médicaments antiviraux (dont le nom se termine par « vir ») sont très coûteux et sont vendus à prix élevé, avec une marge bénéficiaire importante ; au contraire, l'hydroxy chloroquine est un vieux produit vendu à prix bas, avec une marge bénéficiaire inintéressante.

Par conséquent, les trusts concernés œuvrent à discréditer l'hydroxy chloroquine au profit des antiviraux modernes. C'est assez clair, c'est peu discutable. Mais, comme on l'a vu, il n'y a pas de satisfaction clinique avec ces antiviraux, alors que l'association d'hydroxy chloroquine et d'azithromycine a la faveur d'un très grand nombre de médecins. On a donné des instructions pour que l'accès à l'hydroxy chloroquine soit désormais très restreint en France. Quand les recherches auront progressé, on devrait finir par savoir si cette mesure coercitive a été ou non responsable d'une perte de chance chez les malades CoVid-19 qui n'ont pas pu avoir accès à ce traitement... Et cela pourrait donner lieu à des plaintes a posteriori.