



Journal d'informations en pharmacologie

3ème édition spéciale COVID

SARS-COV2 ET CIBLES THERAPEUTIQUES

1. Porphobilinogene et sars-cov2
2. PDB et protéine sars-cov2
3. PDB et hemoglobine
4. Inhibition de l'acide aminolevulinique synthetase
5. Les anti-CD147 et sars-cov2
6. Les immunoglobulines IgM et IgG et sars-cov2

PHARMACOLOGIE

1. Thérapie ciblée et sars-cov2
2. Les antiviraux et sars-cov2
3. Vitaminothérapie et sars-cov2

SUBSTANCES NATURELLES & COVID

1. Phytothérapie dans le covid
2. Interactions hydroxychloroquine / azithromycine et plantes

ACTUALITES

Tocilizumab et storm cytokinique

COVID-19 et phytothérapie

Alors que le monde attend un vaccin, certains pays se tournent vers des plantes médicinales et des préparations ancestrales. Un type de traitement controversé sur lequel se penchent des chercheurs, mais qui laisse la communauté scientifique internationale sceptique.

Tandis que le monde entier est en quête d'un remède contre l'infection au Covid-19 et que l'on se déchire sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine, des traitements préventifs ou curatifs à base de plantes sont promus dans certains pays. **Leur fondement scientifique est contesté, même si des chercheurs n'excluent pas de trouver des pistes** contre le virus dans l'étude des végétaux et de la médecine traditionnelle. Dans tous les cas, leurs effets sont complexes à mesurer, puisque dans leur immense majorité

Très tôt, les autorités chinoises ont promu les recherches sur des traitements contre le virus **intégrant la médecine traditionnelle chinoise**, et encouragé son utilisation sur des patients. Dès février, l'Académie des sciences de Chine affirmait que le médicament traditionnel "Shuanghuanglian", à base de plantes comme le chèvrefeuille, pouvait "*inhiber*" le virus

Bien que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ait intégré la médecine traditionnelle chinoise à la pharmacopée mondiale en 2019, elle met en garde contre toute prise de traitements, en particulier en auto-médication, car si "**certains remèdes occidentaux, traditionnels ou domestiques peuvent apporter du confort et soulager les symptômes du Covid-19, rien ne prouve que les médicaments actuels permettent de prévenir ou de guérir la maladie**", dans l'attente de résultats cliniques validés. Autrement dit, ce n'est pas parce qu'un patient qui va mieux a pris ces traitements, qu'il va mieux parce qu'il a pris ces traitements.

Le journal Phoenix New Times évoque **la collaboration entre l'Arizona State University (ASU) et le Southwest College of Naturopathic Medicine (SCNM)** dans une recherche de traitement contre le Covid-19 à base de plantes. L'étude est basée sur *une collection de trente à quarante composés botaniques, produits à base de plantes, qui ont montré divers degrés de succès dans le traitement du nouveau coronavirus et d'autres virus similaires. Parmi eux, ceux dérivés de l'isatis, de la réglisse chinoise et de la houttuynia*,

Toutefois, **les Instituts américains de la santé (NIH) mettent en garde** : "*Il n'y a aucune preuve scientifique que l'un de ces remèdes alternatifs puisse prévenir ou guérir la maladie causée par Covid-19. En fait, certains d'entre eux peuvent ne pas être recommandés à la consommation.*" Quant à l'organisme gouvernemental de contrôle pharmaceutique et alimentaire (FDA) et la Commission fédérale du commerce (FTC), ils ont envoyé en mars des lettres d'avertissement à plusieurs sociétés vendant des produits "*frauduleux*" censés traiter contre les coronavirus, qui "*présentent des risques importants pour la santé des patients et violent la loi fédérale*". En exploitant la crainte de la population d'être contaminée.

Le sars-cov2 et cibles thérapeutiques

La pneumonie Covid-19 pandémique causée par le SRAS-CoV-2 représente une menace existentielle pour les systèmes de soins de santé du monde entier. Si les progrès vers un agent curatif ou un vaccin sont prometteurs, le principal facteur limitant dans l'urgence de santé publique est le temps, par conséquent, une thérapie autorisée préexistante offrirait un répit aux systèmes de soins de santé.

Plusieurs études ont montré que les patients souffrant du Covid-19 peuvent être atteints d'une forme de porphyrie aiguë acquise dont la connaissance du mécanisme physiopathologique pourrait orienter les chercheurs vers un traitement de l'infection par covid-19.

L'évaluation clinique de près de 100 patients de Wuhan révèle des niveaux d'hémoglobine inférieurs à la normale chez la plupart des patients ainsi qu'une augmentation de la bilirubine totale et une augmentation de la ferritine sérique. Une hyper bilirubinémie est observée dans la porphyrie aiguë et serait compatible avec une érythropoïèse inefficace ainsi qu'un renouvellement rapide de l'hémoglobine.[1]

L'hème régule négativement la première étape de la voie de synthèse de l'hème en réprimant l'expression de l'acide aminolévulinique synthase (ALAS) par ailleurs, il semble que le SARSCoV-2 interfère directement avec la production d'hème par réduction des taux d'hémoglobine chez les patients atteints de Covid-19 et dans les modèles animaux de la maladie. La Diminution de la production d'hémoglobine freine la répression de l'ALAS et augmente ainsi la production de précurseurs de l'hème, ce qui entraîne une accumulation des métabolites intermédiaires de la porphyrine potentiellement toxiques.[1]

1. Porphobilinogène et SARS-COV2

Tighazza.N.

Les résultats de l'étude chinoise (Wenzhong Liu et al.) montrent que la protéine ORF8 et les glycoprotéines de surface du nouveau coronavirus pourraient se combiner à la porphyrine pour former un complexe et les protéines orf1ab, ORF10 et ORF3a pourraient coordonner l'attaque de l'hème sur la chaîne 1-bêta de l'hémoglobine pour déplacer le fer. La capacité de transport d'oxygène des érythrocytes serait donc compromise par le SRAS-CoV-2 et les cellules pulmonaires en inflammation intense en raison de leur incapacité à échanger le dioxyde de carbone et de l'oxygène avec des images pulmonaires semblables à du verre dépoli d'où l'aggravation de la détresse respiratoire. [2]

La surproduction de précurseurs de l'hème - acide aminolévulinique (ALA) et porphobilinogène (PBG), en particulier –se manifeste par des attaques mettant le pronostic vital en danger avec des symptômes neuroviscéraux, entre autres : douleurs abdominales, vomissements, constipation, faiblesse musculaire, symptômes mentaux, douleur des membres, tête, cou et poitrine, hypertension, tachycardie, convulsions, perte sensorielle, fièvre, paralysie respiratoire et diarrhée. La neurotoxicité de l'acide aminolévulinique explique la pléthore de symptômes neuroviscéraux, il existe un chevauchement considérable entre les plaintes neuroviscérales d'excès d'ALA et les symptômes extra-pulmonaires des patients critiques de Covid-19. Les symptômes extra-pulmonaires de Covid-19 sont importants mais sous-estimés, entre autres les symptômes gastro-intestinaux, qui pourraient affecter près de 50% des patients de Covid-19. Une perte de contrôle autonome de la respiration a également été signalée et la neuropathie autonome est une caractéristique clinique de la porphyrie aiguë. Les

symptômes neuropsychiatriques de Covid-19 peuvent se manifester avant les perturbations du métabolisme de l'hème. Le SRAS-CoV-2 ne serait pas le premier virus connu à altérer le métabolisme de la porphyrine; Le virus de l'hépatite C (HCV) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) conduisent à une forme non aiguë de porphyrie.[1]

En résumé, la première partie de l'hypothèse actuelle est que les patients critiques de Covid-19 présentent une forme de porphyrie

aiguë acquise ; la deuxième partie est que le traitement des patients critiques de Covid-19 avec des inhibiteurs de l'ALA synthase peut améliorer les symptômes extra-pulmonaires de la maladie. Le diagnostic par analyse d'urine des métabolites de la porphyrine fournirait une confirmation ou une négation de l'hypothèse actuelle ; L'excrétion urinaire d'ALA de 25 à 100 mg / jour ou l'excrétion urinaire de PBG de 50 à 200 mg / jour est typique de la porphyrie aiguë.[1]

Référence :

[1] Lianne Abrahams, Covid-19: acquired acute porphyria hypothesis, Ronin Institute 127 Haddon Place Montclair New Jersey 07043-2314, lianne.abrahams@protonmail.com.

[2] Wenzhong Liu, Hualan Li, COVID-19: Attack of the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism, School of Computer Science and Engineering, Sichuan University of Science & Engineering, Zigong, 643002, China. 2 School of Life Science and Food Engineering, Yibin University, Yibin, 644000, China.

Le sars-cov2 et cibles thérapeutiques

3. PDB et protéine sars-cov2

Chadli.S

▪ Expression des protéines SARS-CoV-2 prédites :

L'analyse de séquence des isolats du SRAS-CoV-2 suggère que le génome de 30 ko code jusqu'à 14 cellules de cadres de lecture ouverts (open reading frame Orfs). Le 5' Orf1a / Orf1ab code pour les polyprotéines, qui sont transformées de manière auto-protéolytique en 16 protéines non structurales (nonstructural protein Nsp1-16) qui forment le complexe réplique / transcriptase (RTC). Le RTC se compose de multiples enzymes, dont la protéase de type papaine (Nsp3), la principale protéase (Nsp5), la Nsp7-Nsp8

complexe de primase, l'ARN polymérase ARN-dépendante primaire (Nsp12), une hélicase / triphosphatase (Nsp13), une exoribonucléase (Nsp14), une endonucléase (Nsp15) et les N7- et 2'O-méthyltransférases (Nsp10 / Nsp16).

À l'extrémité 3' du génome viral, jusqu'à 13 Orfs sont exprimés sur neuf prédicts

ARN sous-génomiques. Celles-ci comprennent quatre protéines structurales: Spike (S), Enveloppe (E), Membrane (M) et Nucléocapside (N) et neuf facteurs accessoires putatifs (Fig).

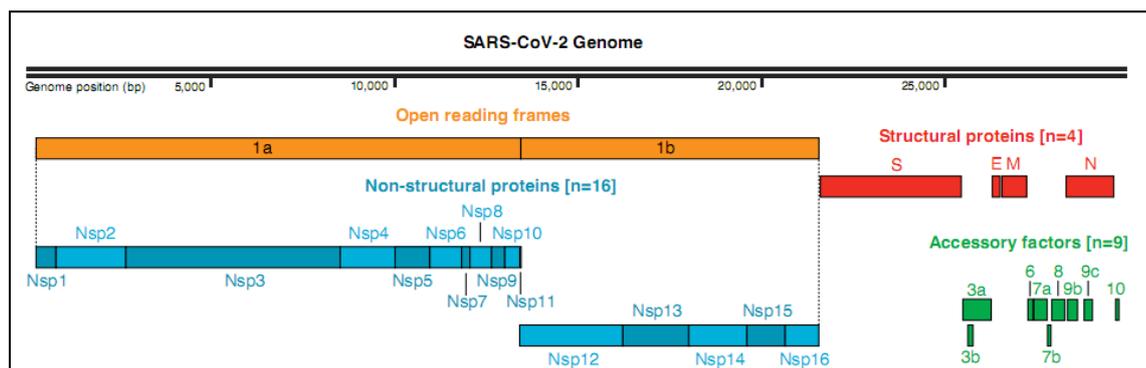
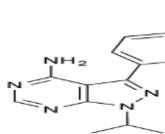
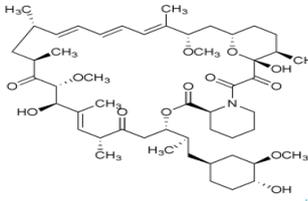
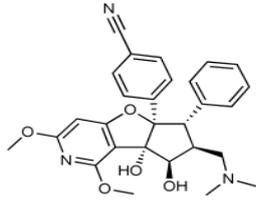
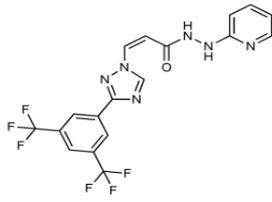
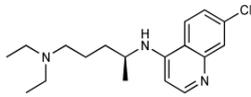
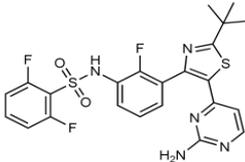
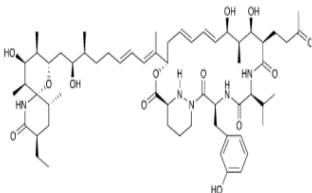
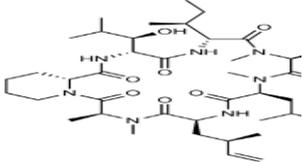
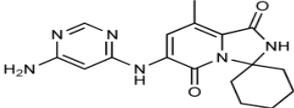
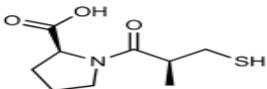
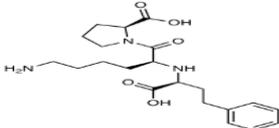
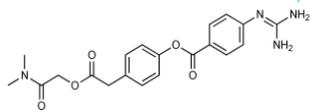
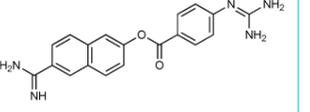
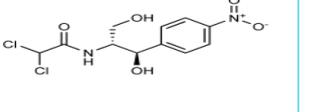
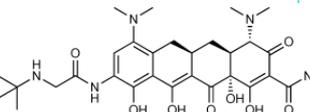
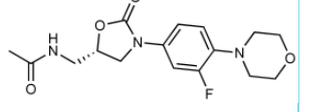


Fig: Génome de SARS-COV2

- Médicaments et réactifs qui modulent les interacteurs du SRAS-CoV-2 :

Compound Name	Compound Structure	Human Gene/ Process	Viral Bait	Drug Status	Activity (nM)
Sapanisertib		LARP1	N	Clinical Trial	mTOR inhibitor IC = 1
Rapamycin		LARP1 FKBP15 FKBP7/10	N Nsp2 Orf8	Approved (Organ rejection)	mTOR inhibitor (with FKBP) IC50 = 2.0
Zotatifin		EIF4E2/H	Nsp2	Clinical Trial	EIF4a inhibitor IC50 = 1.5
Verdinexor		NUPs RAE1	Nsp4 Nsp9 Orf6	Clinical Trial	XPO1 nuclear export inhibitor IC50 = 960

Chloroquine		SIGMAR1	Nsp6	Approved (Malaria)	Sigma 1 binder Ki = 100
Dabrafenib		NEK9	Nsp9	Approved (Cancer)	NEK9 inhibitor IC50 = 1
Sanglifehrin A		IMPDH2	Nsp1 4	Pre-clinical	PPIA- MPDH2 modulator PIA KD = 0.2 IDPDH2 Binding EC50 = 11.5 (with PPIA)
Pevonedista t		CUL2	Orf10	Clinical Trial	NEDD8- activating enzyme inhibitor IC50 = 4.7
Tomivoserti b		Translation		Clinical Trial	MNK1/2 inhibitor IC = 2.4
Captopril		Cell Entry		Approved (Hypertension)	ACE inhibitor Ki = 3
Lisinopril		Cell Entry		Approved (Hypertension)	ACE inhibitor Ki = 0.27

Camostat		Cell Entry	Approved (Pancreatitis)	Serine protease 1 inhibitor IC50 < 1000
Nafamostat		Cell Entry	Approved (Anticoagulant)	Serine protease 1 inhibitor IC50 = 100
Chloramphenicol		Mitochondrial ribosome	Approved (Bacterial infection)	Mitochondrial ribosome inhibitor IC50 = 7400
Tigecycline		Mitochondrial ribosome	Approved (Bacterial infection)	Mitochondrial ribosome inhibitor IC50 = 3300
Linezolid		Mitochondrial ribosome	Approved (Bacterial infection)	Mitochondrial ribosome inhibitor IC50 = 16000

Bibliographie :

- 1- RCSB PDB (protein data bank).
- 2- David E et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing March 22, 2020.

Le sars-cov2 et cibles thérapeutiques

4. PDB et hemoglobine

Derbale.F

La nouvelle pneumonie à coronavirus (COVID-19) est une infection respiratoire aiguë infectieuse causée par le nouveau coronavirus. Le virus est un virus à ARN à brin positif présentant une homologie élevée avec le coronavirus de chauve-souris. Wenzhong et coll ont démontré par l'analyse de domaine conservé, la modélisation d'homologie et le docking moléculaire, les rôles biologiques de certaines protéines du nouveau coronavirus dans la liaison à l'hémoglobine humaine. Les résultats ont montré que l'ORF8 et la glycoprotéine de surface peuvent se lier à la porphyrine. Respectivement et en même temps, les protéines orf1ab, ORF10 et ORF3a pourraient coordonner l'attaque sur la chaîne 1-bêta de l'hémoglobine pour dissocier le fer et former donc la porphyrine. L'attaque entraînera de moins en moins d'hémoglobine qui transporte l'oxygène et le dioxyde de carbone. Les cellules pulmonaires sont alors intoxiquées et extrêmement enflammées en raison de leur incapacité à échanger fréquemment du dioxyde de carbone et de l'oxygène, ce qui se traduit finalement par des images pulmonaires semblables à du verre dépoli. Le virus pourrait également inhiber avec la voie anabolique normale de l'hème du corps humain. Selon l'analyse de validation de ces découvertes, la chloroquine pourrait empêcher l'orf1ab, l'ORF3a et l'ORF10 d'attaquer l'hème pour former la porphyrine et inhiber la liaison de l'ORF8 et des glycoprotéines de surface aux porphyrines ce qui pourrait, dans une certaine

mesure, soulager efficacement les symptômes de la détresse respiratoire. Étant donné que la capacité de la chloroquine à inhiber les protéines structurales n'est pas particulièrement évidente, l'effet thérapeutique sur différentes personnes peut être différent. Le favipiravir pourrait empêcher la protéine d'enveloppe et la protéine ORF7 de se lier à la porphyrine, empêchant ainsi le virus de pénétrer dans les cellules hôtes et d'attraper des porphyrines libres.

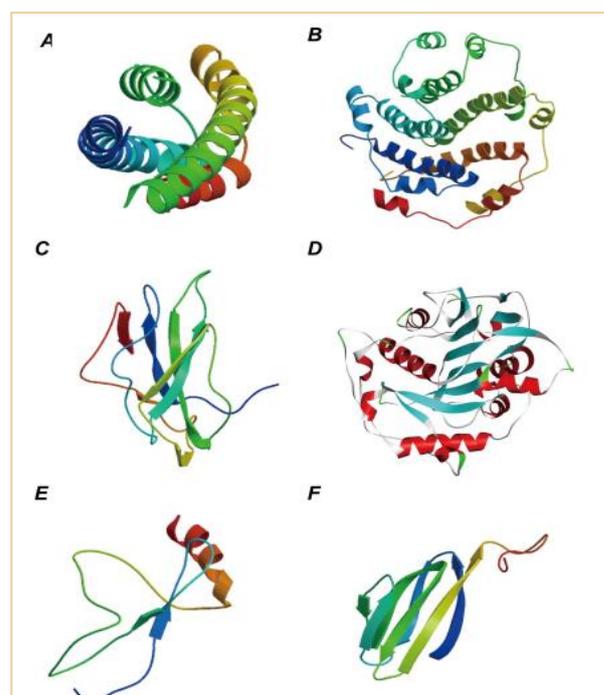


Figure 01 : Schémas de structure 3D des protéines du coronavirus SARS COV 2. A. E2glycoprotéine de la glycoprotéine de surface. B. Protéine d'enveloppe. C. phosphoprotéine nucléocapside. D. la protéine orf1ab. E. Protéine ORF8. F. Protéine ORF7a

Référence :

1. Wenzhong Liu and all COVID-19: Attack the 1 Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism china 13.04.2020
2. <https://www.rcsb.org/search> proteine data base

Le sars-cov2 et cibles thérapeutiques

5. Inhibition de l'acide aminolévulinique synthetase

Boussebat.A

Pourquoi projeter la lumière sur ce type d'agents dans la pandémie COVID 19 ?

Selon le centre de référence des maladies rares porphyries, le Centre Français des Porphyries, et dans une actualité récente publiée sur son site le 16 mars 2020, la porphyrie n'augmente pas le risque d'exposition au covid19. Cependant, le risque de la survenue des crises aiguës pouvant mettre en jeu le pronostic vital, en cas de porphyries hépatiques, peut être augmentée chez les patients atteints du COVID 19(1). En fait, cette catégorie de patients présente deux potentiels facteurs déclencheurs des crises aiguës : l'infection à COVID 19 ainsi que l'utilisation des médicaments porphyrinogènes (Selon DRUG DATABASE ACUTE PORPHYRIA : la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont potentiellement porphyrinogènes). Par conséquent, une prise en charge adaptée, attentive et même multidisciplinaire est recommandée chez ces patients.

Ainsi, les crises aiguës constituent une urgence métabolique imposant une hospitalisation en raison de potentielles séquelles neurologiques graves. Bien que le risque de l'utilisation des protocoles à base de la chloroquine/ hydroxychloroquine soit évident, aucune alternative thérapeutique n'a été proposée par les sociétés savantes correspondantes.

Par ailleurs, suite à cette pandémie ne sont pas seulement les patients porteurs de porphyrie héréditaire qui sont exposés à ce type de crise aiguë mais aussi la population générale: LIANNE ABRAHANSE, dans son article, a suggéré une hypothèse ; en se

basant sur les constatations cliniques établies par des chercheurs de l'université de Wuhan ; qui implique le COVID 19 dans la survenue des crises porphyriques acquises. En effet, des manifestations cliniques et biologiques de la crise porphyrique ont été constatées chez des patients atteints du COVID19 et indemnes de tout type de porphyries héréditaires. Ces constatations pourraient même être expliquées par la physiopathologie du COVID 19.

Enfin, les inhibiteurs de l'acide aminolévulinique synthase (ALAS) pourraient être des thérapeutiques adjuvantes pour la prise en charge des manifestations extra pulmonaires du COVID19. Ces agents médicamenteux, représentés essentiellement par l'hématine humaine et le glucose, constituent le traitement spécifique de la crise aiguë des porphyries héréditaires(2). L'objectif pharmacologique de leur utilisation et de déprimer la synthèse de l'hème. L'Hématine ou hémine (une hémoglobine humaine) en perfusion permet l'inhibition de l'ALAS, et donc le freinage d'une production excessive de la l'ALA (acide aminolévulinique) qui est le responsable majeur de la symptomatologie neuroporphyrique. Par son analogie structurale avec deux neurotransmetteurs : GABA et la glutamate, l'hématine permet aussi le soulagement de la symptomatologie neurologique lors de la crise porphyrique en modulant l'expression génique dans les neurones en induisant leur croissance. En plus, le déficit en hème diminue significativement l'activité de la tryptophane pyrolase, une hémoprotéine hépatique du catabolisme du tryptophane, et augmente, par conséquence, la concentration du tryptophane et de ses métabolites comme la sérotonine

dans le tissu nerveux et d'autres tissus sérotoninergiques, ce qui explique les manifestations cliniques neurologiques constatées lors de la crise aiguë et qui explique, en outre, l'amélioration de l'état de la plupart des patients présentant des attaques non compliquées dans les 5 premiers jours. Cependant l'hématine humaine ne permet pas la régression d'une neuropathie établie, elle pourrait prévenir son apparition et freiner une aggravation ultérieure si elle est administrée suffisamment tôt. Une préparation stable contenant une solution d'hémine humaine complexée à de l'arginine (Normosang®, Orphan) est largement et

efficacement utilisée dans cette indication. En termes de sécurité, Les effets secondaires rapportés au cours d'un traitement de courte durée par hémine sont rares. Les attaques survenant pendant la grossesse ont été traitées sans effet adverse apparent aussi bien chez la mère que chez l'enfant. Toujours dans le palier curatif, des apports caloriques à base de sérum glucosé concentré sont aussi recommandés ; en effet, il a été prouvé que des taux élevés de glucose déprime l'activité de l'ALAS(3).

Référence

(1) Actualités : Porphyries et coronavirus, réunion patients, AFMAP et CRMR,

Le site www.porphyrie.net.

(2) Lianne Abrahams, Covid-19: acquired acute porphyria hypothesis.

(3) Hervé PUY, Laurent GOUYA, Jean-Charles DEYBACH, Les porphyries héréditaires : anomalies du métabolisme de l'hème, 2014.

Le sars-cov2 et cibles thérapeutiques

6. Les anti-CD147 et sars-cov2

Bouguedra.H

SARS-CoV-2 est un nouveau coronavirus humain dont il n'existe aucun médicament antiviral spécifique. Il a été prouvé que le CD147 exprimé par la cellule hôte pouvait se lier à la protéine de pointe du SARS-CoV-2 et impliquer l'invasion des cellules hôtes. Un anticorps dirigé contre le CD147 pourrait bloquer l'infection par le SRAS-CoV-2 (1)

Ainsi, les médicaments qui interfèrent dans l'interaction protéine de pointe CD147 ou l'expression de CD147 peuvent inhiber l'invasion virale et la dissémination entre les autres cellules, y compris dans les cellules souches progénitrices. Des études suggèrent des effets bénéfiques de l'azithromycine sur la réduction de la charge virale des patients hospitalisés, pouvant interférer avec les interactions ligand / récepteur CD147. (2)

Afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du meplazumab, un anticorps anti-CD147 humanisé, en tant que thérapie complémentaire chez les patients atteints

de pneumonie au COVID-19. Un essai sur des patients ayant reçu la stratégie recommandée pour le diagnostic et le traitement des nouvelles maladies à coronavirus 2019 publiée par la Commission nationale de la santé de Chine. Les patients éligibles ont reçu 10 mg de méplazumab par voie intraveineuse aux jours 1, 2 et 5. Des patients hospitalisés au cours de la même période ont été observés comme témoins simultanés. Les critères d'évaluation comprennent le taux de clairance virologique, la gravité des cas, la radiographie pulmonaire et les tests de laboratoire.

Résultats: 17 patients ont été inscrits et affectés au groupe meplazumab entre le 3 février 2020 et le 10 février 2020. 11 patients hospitalisés ont servi de contrôle simultané. Les caractéristiques de base étaient généralement équilibrées entre les deux groupes. Comparé au groupe témoin, le traitement par meplazumab a

amélioré de manière significative la décharge ($p = 0,006$) et la sévérité du cas ($p = 0,021$) chez les patients critiques et sévères. Le délai de détection du virus dans le groupe meplazumab a été réduit par rapport à celui du groupe témoin (médiane 3, IC 95% [1,5-4,5] vs 13, [6,5-

19,5]; $p = 0,014$, HR = 0,37, IC 95% [0,155-0,833]). Les pourcentages de patients retrouvés à la numération lymphocytaire normale et la concentration de CRP ont également augmenté de façon remarquable et rapide dans le groupe meplazumab.(2)

Le sars-cov2 et cibles thérapeutiques

7. Les immunoglobulines IgM et IgG et sars-cov2

Amrani.A

La détection de l'ARN viral du SRAS-CoV-2 par des méthodes telles que la RT-PCR complétée par l'imagerie CT est la principale méthode de diagnostic clinique du COVID-19. Cependant, cette méthode a des limites inhérentes. Par conséquent, il existe un besoin urgent de méthodes de diagnostic plus fiables et plus rapides pour dépister les personnes infectées par le SRAS-CoV-2, y compris celles qui ne présentent pas de symptômes manifestes.

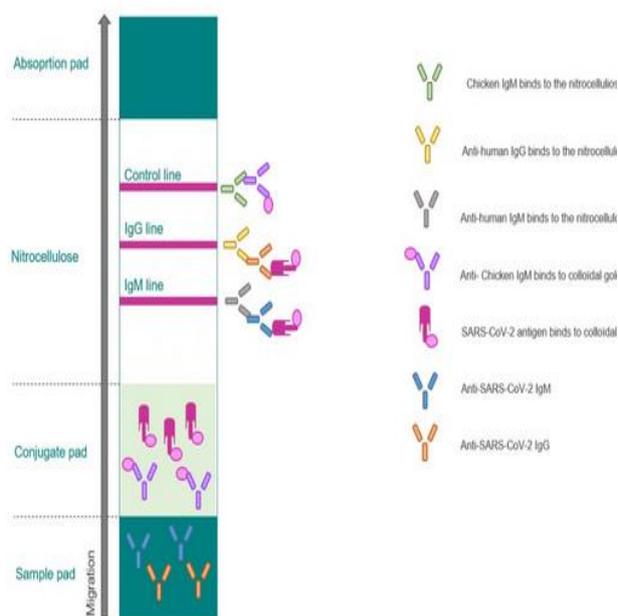
Un test sérologique de production d'anticorps induits par le virus présente des avantages uniques dans le diagnostic clinique, en particulier pour identifier les personnes qui ont acquis une immunité contre les agents pathogènes sans symptômes visibles. Lorsque le virus envahit l'hôte, le corps produit de grandes quantités d'immunoglobulines (Ig) par le système immunitaire et libérés dans le sang, parmi eux, les isotypes **IgG**, **IgM** et IgA.

Par conséquent, une combinaison d'IgM et d'IgG a été utilisée dans divers tests sérologiques pour détecter une infection par le SRAS-CoV-2 comme précédemment utilisé pour le SRAS et d'autres coronavirus.

La protéine nucléocapside (NP) est la protéine la plus abondante dans les coronavirus, qui a été signalée comme étant hautement immunogène et souvent utilisée comme marqueur de diagnostic pour les coronavirus tels que le SRAS-CoV. Le RBD

de la protéine de pointe sur la surface virale est le ligand se liant au principal récepteur de l'hôte IEC2; Par conséquent, la RBD pourrait être une cible principale pour les anticorps neutralisants. Dans différentes études, ils ont exploré la possibilité d'utiliser NP ou RBD comme antigène immobilisé pour développer un kit de diagnostic clinique COVID-19. Selon les résultats, les kits de diagnostic à base de RBD étaient mieux performés que ceux de NP pour détecter les trois types d'anticorps. Donc la détection des IgM et IgG à base de RBD est meilleure que celle de NP. (1)

Le principe de ce test rapide est de fixer des anticorps anti-IgG et IgM humaines sur la surface de la cassette et de coupler un antigène du virus avec des particules d'or colloïdal. Si l'échantillon du patient contient des anticorps anti-SARS-CoV-2 alors ces anticorps se fixeront à l'antigène présent dans la zone de conjugaison de la cassette et le complexe formé migrera jusqu'au anti-IgG et/ou IgM humaines fixés sur la membrane. On verra alors apparaître une bande colorée (2)



Pour être validé, ce test doit présenter une ligne positive pour le contrôle (C) (2)

Resultats	Interprétation
IgM+ / IgG+	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM+ / IgG-	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM- / IgG+	Infection antérieure au SARS-CoV-2
IgM- / IgG-	Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection

les immunoglobulines comme traitement du SARS-COV-2

De nombreuses molécules sont testées pour essayer de combattre le coronavirus SARS-CoV-2. Les médicaments anti-Ebola, des antirétroviraux utilisés contre le VIH mais aussi des molécules plus controversées comme la chloroquine. Un nouveau type de traitement va être évalué. Il consiste à récupérer les anticorps des patients guéris du Covid-19 et de les injecter aux patients malades. Intitulée "Covid plasma" (3)

Les personnes dont le système immunitaire est affaibli semblent courir un plus grand risque de développer des complications associées à COVID-19. L'immunothérapie utilisant des IgG en combinaison avec des médicaments antiviraux pourrait être utilisée pour traiter ou prévenir le COVID-19 et pour

renforcer la réponse immunitaire contre ce virus (4) [10,11].

Les IgG immunes doivent être collectées dans la même ville afin d'augmenter les chances de neutraliser le virus. Différentes procédures peuvent être utilisées pour éliminer ou inactiver tout agent pathogène éventuel du plasma d'IgG immunitaires dérivées de patients atteints de coronavirus, y compris un solvant / détergent, un traitement thermique à 60 ° C et une nanofiltration (20 nm) (5). Terpstra et al ont montré qu'une étape de filtration de 15 nm, combinée à la pepsine, et un traitement solvant-détergent contribuent à l'élimination du virus des immunoglobulines intraveineuses liquides

Pour espérer guérir les patients infectés, les chercheurs misent sur un type d'anticorps bien particuliers, appelés les anticorps neutralisants à large spectre. Un anticorps classique arrive à reconnaître l'épitope, la signature d'un virus à un moment donné. Mais lorsque le virus mute, il change sa signature et l'anticorps n'arrive plus à le repérer. Les anticorps neutralisants à large spectre, eux, ont la spécificité de cibler les virus même une fois qu'ils ont muté. Ils s'attaquent à une séquence protéique, un fragment d'information génétique qui reste le même chez bon nombre de souches. Ce fragment du virus lui permet de fusionner avec une cellule saine et de fusionner leurs membranes. Sans ce fragment, le virus ne peut plus se reproduire. Ce n'est pas la première fois que les anticorps neutralisants à large spectre représentent un espoir pour les patients.

Dans l'ensemble, l'immunothérapie avec des IgG immunes combinées avec des médicaments antiviraux pourrait fournir un traitement alternatif contre COVID-19. Ces anticorps IgG immunes collectés auprès des patients récupérés seront spécifiques contre COVID-19 en stimulant la réponse immunitaire chez les patients nouvellement infectés. (4)

Bien qu'aucun vaccin contre le COVID-19 ne soit actuellement disponible, la combinaison des anticorps immuns IgG avec des médicaments antiviraux peut offrir des solutions à court et moyen terme contre le COVID-19.

References:

- 1: Huan Ma et al « COVID-19 diagnosis and study of serum SARS-CoV-2 specific IgA, IgM and IgG 1 by a quantitative and sensitive immunoassay” 2020
- 2: SARS-CoV-2 (Covid-19) : Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic <https://www.clinisciences.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>
- 3: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/systeme-sanguin/covid-19-des-anticorps-de-personnes-gueries-transfuses-aux-malades_143163
- 4: S.Jawhara “Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients? International journal of molecular sciences ,March 2020
- 5: Terpstra, F.G.; Parkkinen, J.; Tolo, H.; Koenderman, A.H.; Ter Hart, H.G.; von Bonsdorff, L.; Torma, E.; vanEngelenburg, F.A. Viral safety of Nanogam, a new 15 nm-filtered liquid immunoglobulin product. *Vox Sang.*2006, 90, 21–32. [CrossRef]

Pharmacologie

1.THERAPIE CIBLEE & SARS-COV2

Boukersoul.N

En décembre 2019, le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 a fait son apparition dans la ville de Wuhan et s'est rapidement propagé dans le reste du monde, y compris en Algérie.

Bien que les médicaments antiviraux soient les plus susceptibles de prévenir les cas COVID-19 de devenir graves, des stratégies adjuvantes seront particulièrement nécessaires dans les cas graves. Les infections à coronavirus peuvent induire un hôte excessif et aberrant, finalement des réponses immunitaires inefficaces associées à de graves lésions pulmonaires [Channappanavar 2017].

Semblable au SRAS et au MERS, certains patients atteints de COVID-19 développent une détresse respiratoire aiguë (SDRA), souvent associé à une tempête de cytokines [Mehta 2020]. Cela se caractérise par une augmentation des concentrations plasmatiques de diverses interleukines, chimiokines et protéines inflammatoires.

Diverses thérapies spécifiques à l'hôte visent à limiter les dégâts immenses causés par la dérégulation des cytokines pro-inflammatoires et réactions des chimiokines [Zumla 2020]. Immunosuppresseurs, des agents bloquants de l'interleukine-1 tels que l'Anakinra ou les inhibiteurs de JAK-2 sont également une option [Mehta 2020]. Ces thérapies peuvent

potentiellement agir en synergie lorsqu'il est combiné avec des antiviraux.

Plusieurs médicaments commercialisés sont discutés, y compris ceux qui destinés à abaisser le cholestérol, pour le diabète, l'arthrite, l'épilepsie et le cancer, mais aussi des antibiotiques. On dit qu'ils modulent l'autophagie, promouvoir d'autres mécanismes effecteurs immunitaires et la production des peptides antimicrobiens. Cependant, des données cliniques sont en attente pour la plupart des stratégies.

Corticostéroïdes :

Les corticostéroïdes sont souvent utilisés, en particulier dans les cas graves. Dans la plus grande étude de cohorte non contrôlée à ce jour portant sur 1 099 patients COVID-19, un total de 19% ont été traités avec des corticostéroïdes, en cas graves près de la moitié de tous les patients [Guan 2020]. Cependant, selon les directives actuelles de l'OMS, les stéroïdes ne sont pas recommandés en dehors des essais cliniques.

Un examen systématique de plusieurs études observationnelles sur le SRAS [Stockman 2006] n'a rapporté aucun avantage et divers effets secondaires (nécrose avasculaire, psychose, diabète). Cependant, l'utilisation de corticostéroïdes COVID-19 est encore très controversé [Russell 2020, Shang 2020]. Dans une étude rétrospective de 401 patients

atteints du SRAS, il a été constaté que de faibles doses réduisent la mortalité et peuvent raccourcir la durée d'hospitalisation des patients gravement malades, sans provoquer d'infection secondaire et / ou d'autres complications [Chen 2006].

Dans une autre étude rétrospective portant sur un total de 201 COVID-19 patients, la Méthylprednisolone a réduit la mortalité chez les patients ARDS [Wu 2020]. D'autre part, il existe des preuves solides d'un retard de la clairance virale [Ling 2020], qui a également été observé avec le SRAS [Stockman 2006]. Dans une déclaration de consensus par la Chinese Thoracic Society le 8 février 2020, les corticostéroïdes ne doivent être utilisés qu'avec prudence, après un examen attentif, aux faibles doses ($\leq 0,5$ à 1 mg / kg de Méthylprednisolone ou équivalent par jour) et, le dernier mais non le moindre, aussi court que possible (≤ 7 jours) [Zhao 2020].

Tocilizumab :

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal qui cible le récepteur d'interleukine-6. Le Tocilizumab (RoActemra® ou Actemra®) est utilisé pour le rhumatisme articulaire et a un bon profil de sécurité. À au moins une étude rétrospective non contrôlée a été publiée, montrant des résultats encourageants chez 20 patients atteints de COVID-19 sévère et des niveaux élevés d'IL-6 [Xu 2020]. La dose initiale doit être de 4 à 8 mg / kg, la posologie recommandée étant de 400 mg (perfusion plus d'une heure). Des essais contrôlés sont en cours ainsi que pour le Sarilumab (Kevzara®), un autre antagoniste des récepteurs de l'IL-6. Il ne fait aucun doute que le Tocilizumab doit être réservé aux patients dont la maladie grave a échoué à d'autres thérapies.

Siltuximab :

Le Siltuximab (Sylvant®) est un autre agent anti-IL-6 bloquant. Cependant, cet anticorps monoclonal chimérique cible l'interleukine 6 directement et non le récepteur. Le Siltuximab a été approuvé pour la maladie de Castleman multicentrique idiopathique. Premiers résultats d'un essai pilote en Italie («essai SISCO») a

donné des résultats encourageants mais n'ont pas encore été publiés.

Interférons :

Chez les patients atteints de MERS, les études sur l'interféron ont été décevantes. Malgré des effets antiviraux impressionnants dans les cultures cellulaires [Falzarano 2013], aucun avantage convaincant n'a été démontré dans les études cliniques combinaison avec la Ribavirine [Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2019]. Néanmoins, l'inhalation d'interféron est toujours recommandée en option dans les directives de traitement chinois.

Immunisation passive :

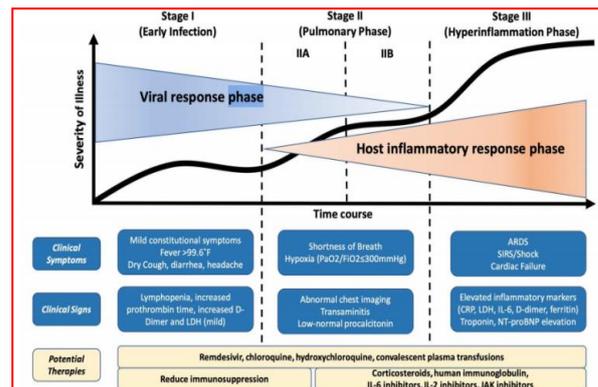
Une méta-analyse des études observationnelles sur l'immunothérapie passive contre le SRAS et la grippe grave indique une diminution de la mortalité, mais les études étaient généralement de qualité faible ou très faible et manque de groupes de contrôle [Mair-Jenkins 2015].

Dans le MERS, du plasma convalescent congelé frais ou des immunoglobulines de patients récupérés ont été discutés [Zumla 2015, Arabi 2017]. Les patients guéris du SRAS développent un anticorps neutralisant réponse contre la protéine de pointe virale. Les données préliminaires indiquent que cette réponse s'étend également au SRAS-CoV-2 [Hoffmann 2020], mais l'effet sur le SRAS-CoV-2 était quelque peu plus faible. D'autres ont fait valoir que le sérum de convalescence humaine pourrait être une option pour la prévention et le traitement de COVID-19 être rapidement disponible lorsque le nombre des personnes qui se sont rétablies est suffisant et peuvent donner des immunoglobulines contenant le sérum [Casadevall 2020].

Dans une série préliminaire de cas non contrôlés de 5 personnes gravement malades avec COVID-19 et SDRA, l'administration de plasma de convalescence contenant un anticorps neutralisant était suivie d'une amélioration de leur état clinique [Shen 2020]. Tous 5 patients recevaient une ventilation mécanique au moment de traitement et tous avaient reçu des agents antiviraux et

Méthylprednisolone. Le 26 mars 2020, la FDA a approuvé l'utilisation de plasma de patients récupérés pour traiter les personnes qui sont gravement malade avec COVID-19 [Tanne 2020]. Cette méthode a été utilisée dans le passé pour traiter des maladies telles que la polio, la rougeole ou même l'épidémie de grippe de 1918.

Autres approches immunomodulatrices et autres tests cliniques incluent le Bevacizumab, la Brilacidine, la Ciclosporine, le Fedratinib [Wu 2020], Fingolimod, Lénadilomide et Thalidomide, Sildénafil, Teicoplanine [Baron 2020], anticorps monoclonaux [Shanmugaraj 2020] et bien d'autres. Les approches de thérapie cellulaire sont également en cours de discussion. Cependant, il ne fait aucun doute que ces stratégies sont encore loin d'une large utilisation clinique.



Présentation clinico- biologique du SRAS-CoV-2 et thérapie potentielle [Emmanuel Babin 2020].

En résumé, le SRAS endémique a testé notre système de santé publique à l'échelle mondiale et locorégionale. L'étude du SRAS-CoV a également illustré les progrès de la technologie génomique et de la biologie moléculaire. À l'ère de la médecine avancée et des thérapies ciblées dans les pays développés, le SRAS endémique sert à rappeler aux êtres humains notre nature naïve et le manque de connaissance de notre planète.

Références:

1. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020
3. Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et col. Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndromecoronavirus infections. *Int J Infect Dis.* 2015
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et col. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020
5. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et col. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest.* 2006
6. Wu J, Li W, Shi X, et col. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020
7. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et col. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl).* 2020
8. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006
9. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et col. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020
10. Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients withTocilizumab. *China.* 2020
11. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et col. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med.* 2013
12. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014
13. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et col. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2015
14. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et col. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2019
15. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et col. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et col. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020
17. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020
18. Shen C, Wang Z, Zhao F, et col. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020
19. Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020
20. Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020

21. Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). Asian Pac J Allergy Immunol. 2020
22. Emmanuel Babin, et col. Recommandations pratiques Onco-hématologie et SARS-CoV-2. 2020

Pharmacologie

2. LES ANTIVIRAUX & SARS-COV2

Boulerial.A

1. contexte

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est une maladie infectieuse causée par un human coronavirus nouvellement identifié (SRAS-CoV). La maladie peut produire une pneumonie grave avec une issue fatale rapportée de 15% à 20%. Il n'existe actuellement aucun médicament efficace pour traiter l'infection par le SRAS-CoV. L'urgence de la flambée a conduit à l'utilisation empirique d'antibiotiques à large spectre et d'agents antiviraux chez les patients atteints dans plusieurs pays. Des efforts intensifs sont en cours pour mieux comprendre les mécanismes de réplication virale, afin de développer des thérapies et des vaccins antiviraux ciblés. La mise au point de vaccins et d'agents chimiothérapeutiques efficaces et sûrs contre le SRV CoV peut cependant prendre des années. L'épidémie récente a montré que les connaissances manquent concernant la prise en charge clinique et le traitement des patients infectés.

Ce document basé sur les meilleures preuves cliniques actuellement disponibles, apporte un soutien aux différents groupes de cliniciens (médecins généralistes, médecins urgentistes, spécialistes des maladies infectieuses, pneumologues, médecins réanimateurs) qui devront faire face à des cas suspects / confirmés de COVID19, pendant l'épidémie.

COVID-19 est une maladie virale bénigne chez la grande majorité des patients (80%) mais peut provoquer une pneumonie sévère (avec complications ultérieures) avec des taux de mortalité importants chez les personnes âgées et les personnes atteintes de maladies sous-jacentes. Environ 20% des patients infectés doivent être admis, dont 5% qui nécessitent des soins intensifs. La mortalité des patients admis atteignait 25% au milieu de l'épidémie à Wuhan [1].

Ce document comprend des tableaux résumant:

(1) Les médicaments expérimentaux sélectionnés pour l'UTILISATION CLINIQUE, avec des informations sur l'efficacité in vitro / in vivo;

(2) Les recommandations thérapeutiques actuelles pour chaque catégorie de patients COVID-19, avec indications et précautions;

(3) Les protocoles de traitement utilisés dans certains autres pays, tels qu'obtenus début mars 2020.

NB:

À l'heure actuelle, l'utilisation de médicaments expérimentaux ou hors AMM pour traiter les patients suspectés ou confirmés de COVID 19 doit être réservée à l'usage hospitalier.

2. Résumé des données d'efficacité de certains médicaments

Tableau 1: efficacité in vitro / in vivo des médicaments sélectionnés pour le traitement du COVID-19 suspecté / confirmé

Médicament	Activité in vitro			Activité in vivo (modèle animal)		Essais cliniques	Mécanisme d'action
	SARS-CoV-1	MERS-CoV	SARS-CoV-2	SARS-CoV-1	MERS-CoV		
Remdesivir*	+++ [2,3]	+++ [2-4]	+++ [5]	+++ [6]	+++ [7]	En cours pour SARS-CoV-2 Essai de solidarité (OMS); Essai découverte (INSERM)	Interactions avec l'ARN polymérase virale [2,4]
Chloroquine* Utilisé pour le paludisme	+++ [8,9]	++ [10]	++ [6]	+/- [11]	Non étudié	En cours pour SARS-CoV-2 [12]	Inhibe la fusion et l'internalisation, par alcalinisation lysosomale [8,9]; Interaction avec le récepteur ACE 2 [8]; «Immuno-modulation»?
Hydroxy-chloroquine** (Plaquenil®/Xaria®); Utilisé pour le lupus, la polyarthrite rhumatoïde	+/-? [13]	Non étudié	+++ [14]	Non étudié	Non étudié	En cours pour SARS-CoV-2 Réduction de la charge virale respiratoire du SRAS-CoV-2 chez les patients traités par rapport au placebo	Pas entièrement élucidé mais supposé être similaire à celui de la chloroquine
Lopinavir /ritonavir (Kaletra®); Utilisé dans l'infection à VIH	+/- [15-16]	- [17]	Non étudié	Non étudié	+/- [7,18]	Faible efficacité pour le SRAS-CoV-1; associée à la ribavirine et aux corticoïdes [17]	Inhibition de la protéase du SRAS-CoV-2?

						<p>Résultats négatifs pour le SRAS-CoV-2 à la fois dans un ECR et une étude observationnelle [19,20];</p> <p>Essai SOLIDARITY en cours (OMS)</p>
--	--	--	--	--	--	--

Remarque: De nombreux autres médicaments ont été / sont en cours d'étude, y compris (liste non-exhaustive) **ribavirine**, fabiravir, favipiravir, **oseltamivir**, **interféron**, **mycophénolate**, **tocilizumab**, etc.

3. Recommandations pour les soins de soutien et le traitement antiviral d'appoint pour les cas suspects / confirmés de COVID-19, selon la gravité de la maladie.[21]

Principaux lignes directrices

L'expérience d'autres infections virales nous indique que le traitement antiviral doit être administré le plus tôt possible après l'apparition des symptômes pour une efficacité optimale.

- **La chloroquine** a une bonne activité in vitro contre le SRAS-CoV-2 et semble réduire la durée de l'excrétion virale. Cela ne signifie pas que cela se traduira par une efficacité clinique (de nombreuses expériences précédentes étaient décevantes). Les résultats des essais cliniques en cours sont attendus avec impatience. Ce médicament est utilisé depuis des décennies (à un total de 25 mg / kg en 3 jours) pour le traitement du paludisme sans surveillance des effets secondaires, y compris chez les femmes enceintes. Cependant, la fenêtre thérapeutique est assez étroite (cardiotoxicité / arythmie), ce qui nécessite une utilisation prudente à des doses cumulatives plus élevées. Pour cette raison, nous

recommandons fortement que son utilisation dans le COVID-19 suspecté / confirmé soit limitée aux patients hospitalisés.

- **l'hydroxychloroquine** (médicament commercialisé en algérie sous le nom de Plaquenil®) est plus puissante que la chloroquine in vitro, de sorte que des doses plus faibles (qu'initialement recommandé) pourraient être utilisées [14]. Les résultats de l'étude de Gautret viennent d'être publiés et confirment que la positivité virale dans les sécrétions respiratoires (mesurée par PCR) est significativement diminuée au jour 6 chez les patients COVID-19 traités à l'hydroxychloroquine (n = 26) par rapport à ceux bénéficiant de soins de soutien (n = 16 témoins): 30% de positivité contre 87,5%, p <0,001). Cette observation soutient fortement le choix actuel de l'hydroxychloroquine comme traitement de première intention.

Il convient de noter que dans un petit sous-groupe (n = 6) de patients COVID traités accidentellement avec de **l'azithromycine** pour une surinfection bactérienne suspectée, une suppression virale plus prononcée a été observée, mais cette observation est encore trop préliminaire pour recommander l'administration systématique des deux médicaments en même temps, en tenant compte de certains risques d'interaction importants [15].

- Il a été récemment démontré que **le lopinavir / ritonavir** n'apporte aucun bénéfice clinique chez les patients hospitalisés atteints

de COVID-19. Surtout, il n'y avait pas d'impact sur l'excrétion virale. Ceci est conforme aux expériences in vitro avec le SRAS-CoV2 mais également le SARS-CoV1. Cependant, un bénéfice possible (séjour plus court en soins intensifs) a été suggéré chez les patients traités tôt (avant 12 jours de symptômes). Le lopinavir / ritonavir peut donc encore être considéré comme un deuxième choix pour le moment, lorsque l'hydroxychloroquine est contre-indiquée, mais uniquement si ce traitement peut être administré au début de la maladie (dans les 10 jours après le début des symptômes). Ce traitement est considéré comme futile s'il est administré ultérieurement.

- **Le remdesivir** semble prometteur in vitro (et dans certains rapports de cas) mais **la non disponibilité en algérie reste un problème clé** (utilisation très restreinte, pour les patients les plus sévères, mais avec également de nombreux critères d'exclusion [voir tableau 2]. Plusieurs essais cliniques sont en cours ou prévus (essais de solidarité et de découverte).

- Conformément aux directives provisoires de l'OMS [19], **les corticostéroïdes** ne sont pas recommandés comme traitement d'appoint systémique. Des inquiétudes ont émergé dans les médias sociaux liées aux interférences entre les récepteurs ACE2 (utilisés pour l'entrée virale) et certains médicaments tels que les inhibiteurs de

l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) / les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ainsi que les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il n'y a jusqu'à présent aucune preuve scientifique d'un effet délétère, et donc aucune instruction solide concernant leur utilisation. Par sécurité cependant et en attendant les résultats finales, **le paracétamol** peut être préféré comme traitement symptomatique de première intention de la douleur et de la fièvre (à la posologie habituelle), tandis que les AINS doivent être utilisés avec prudence et selon la pratique courante (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale par exemple). Dans la même ligne, les médecins pourraient envisager chez les patients ADMIS CONFIRMÉS COVID-19 de passer des IEC / ARA à un traitement équivalent, **MAIS** les changements ne sont pas conseillés chez les patients suspectés / confirmés traités à domicile où aucune surveillance n'est possible. Tout événement indésirable suspecté lié à ces médicaments doit être signalé, dans le cadre des activités de pharmacovigilance.

Il est important que le clinicien sache que la période critique pour les complications est de 5 à 7 jours après l'apparition des symptômes.

Le tableau ci-dessous vise à fournir quelques conseils pour le traitement antiviral d'appoint (avec des soins de soutien optimaux).

Tableau 2: le traitement antiviral des patients hospitalisés avec COVID-19 suspecté ou confirmé [21]

Catégorie clinique	Soins de soutien	Traitement antiviral	Précautions
Suspicion de COVID-19 – Symptômes légers à modérés (pas de dyspnée) – Pas de groupe à risque	Traitement symptomatique	Non	Utilisez le paracétamol en première intention (posologie habituelle) et les AINS avec prudence (si vraiment nécessaire)
Suspicion de COVID-19 – Symptômes légers à	Discussion au cas par cas, si possible avec un spécialiste des maladies infectieuses, pour initier une thérapie antivirale empirique, en fonction du délai d'obtention des		

<p>modérés (pas de dyspnée)</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe à risque <p>Ou</p> <p>Suspicion de COVID-19 ET symptômes alarmants (dyspnée)</p>	<p>résultats (la thérapie antivirale devrait être plus efficace si elle est commencée tôt au cours de la maladie).</p> <p>En cas de décision de traiter de manière empirique, suivez les options de traitement décrites pour «CAS CONFIRMÉS».</p>		
<p>COVID-19 confirmé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie légère à modérée (aucune exigence en O2 / aucun signe de pneumonie) - groupe à risque 	<p>Traitement symptomatique</p>	<p>Envisager de commencer l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) SI AUCUNE CONTRE-INDICATION</p> <ul style="list-style-type: none"> • 400 mg au diagnostic; • 400 mg 12 h plus tard • Suivi de 200 mg deux fois par jour jusqu'au jour 5 <p>NB:</p> <p>arrêter l'hydroxychloroquine en cas de suivi à domicile</p>	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ QTc > 500 msec ▪ interaction médicamenteuse; vérifier à http://www.covid19-druginteractions.org ▪ Myasthénie grave ▪ Porphyrie ▪ Pathologie rétinienne ▪ Épilepsie <p>Effectuer l'ECG quotidiennement si QTc 450-500 msec initial et bilan biochimique selon la pathologie sous-jacente</p>
<p>COVID-19 confirmé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie sévère <p>≥ 1 des éléments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fréquence respiratoire ≥30 / min (adultes); ≥40 / min (enfants <5) ▪ Saturation en oxygène du sang ≤93% ▪ Ratio Rapport PaO2 / FiO2 <300 ▪ infiltration des poumons > 50% du champ pulmonaire en 24 à 48 heure 	<p>Soins de soutien optimaux à l'hôpital</p> <p>utilisez soigneusement les antibiotiques ou les antifongiques selon l'épidémiologie locale</p>	<p>Commencer l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) SI AUCUNE CONTRE-INDICATION</p> <ul style="list-style-type: none"> • 400 mg au diagnostic; • 400 mg 12 h plus tard • Suivi de 200 mg deux fois par jour jusqu'au jour 5 <p>Envisager lopinavir / ritonavir 400/100 mg (= 2 comprimés de 200/50 mg) deux fois par jour pendant 14 jours)</p> <p>comme deuxième choix UNIQUEMENT si l'hydroxychloroquine est contre-indiquée et à condition qu'elle puisse être administrée dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes (vérifier également l'interaction médicamenteuse); ou chez l'enfant <10 kg.</p>	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ QTc > 500 msec ▪ interaction médicamenteuse; vérifier à http://www.covid19-druginteractions.org ▪ Myasthénie grave ▪ Porphyrie ▪ Pathologie rétinienne ▪ Épilepsie <p>Effectuer quotidiennement le bilan biochimique de base et l'ECG si QTc initial > 450 msec</p> <p>Évitez les quinolones et les macrolides si possible, ou surveillez de près le QT si ces antibiotiques sont nécessaires</p> <p>Dans le cas où des antibiotiques doivent être</p>

			<p>fournis, envisager d'ajouter de l'azithromycine (compte tenu de son effet synergique possible avec l'hydroxychloroquine) MAIS avec une prudence particulière pour l'interaction et l'allongement de l'intervalle QTc (ECG quotidien ou surveillance cardiaque)</p>
<p>Maladie grave confirmée de COVID-19</p> <p>≥ 1 des éléments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Syndrome de détresse respiratoire aiguë ▪ Sepsis ▪ Modification de la conscience ▪ Défaillance multi-organes 	<p>-Soins de soutien optimaux en USI</p> <p>-Ventilation mécanique</p> <p>-Prévention et traitement spécifiques des SDRA</p> <p>-Suivre les infections bactériennes et opportunistes secondaires (Aspergillus)</p> <p>-Prévention de la fibrose pulmonaire subséquente</p> <p>NB: études en cours avec dexaméthasone, tocilizumab, dans ce groupe le plus critique</p>	<p>Remdesivir</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg de dose de charge (IV, dans les 30 min) • 100 mg PO pendant 2 à 10 jours <p>Si le remdesivir n'est pas disponible: envisager l'hydroxychloroquine, écrasée dans une sonde nasogastrique, à la même posologie et surveillance que ci-dessus; remplacer par remdesivir s'il devient disponible.</p> <p>Cependant, pour l'hydroxychloroquine, la prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale / hépatique / cardiaque, et l'abstention dans de telles situations est préférable.</p>	<p>En ce moment, non disponible en Algérie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Critère d'inclusion : soins intensifs + confirmation SARS-Cov-2 par PCR + ventilation mécanique ▪ Critère d'exclusion - Evidence de l'échec multiorganique -Besoin d'agents inotropes - Clairance de la créatinine <30 ml / min, dialyse ou hémofiltration - Transaminases > 5X ULN <p>Cela signifie que la plupart des patients en soins intensifs ne seront pas éligibles.</p> <p>Une surveillance étroite de la toxicité du remdesivir ou de la diminution de l'efficacité du médicament concomitant est recommandée.</p>

* Groupes à risque: âge > 65 ans ET / OU dysfonctionnement sous-jacent des organes terminaux (poumon, cœur, foie,...), diabète, coronaropathie, maladie pulmonaire obstructive chronique, hypertension artérielle

Tableau 3: Thérapies pour le COVID-19 confirmé dans certains pays européens

Catégorie de maladie	Italie (Protocole Lombardia)	France	Pays-Bas	Suisse
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie légère à modérée ▪ Pas de groupe à risque 	Pas de traitement antiviral	Pas de traitement antiviral	Pas de traitement antiviral	Pas de traitement antiviral
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie légère à modérée ▪ groupe à risque 	lopinavir / ritonavir + chloroquine ou hydroxychloroquine pendant 5-7 jours	lopinavir / ritonavir; durée en fonction de la surveillance de l'excrétion virale	chloroquine pendant 5 jours	? (pas mentionné)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie sévère 	remdesivir + chloroquine ou hydroxychloroquine pendant 5-20 jours (en l'absence de remdesivir: maintenir le lopinavir / ritonavir avec de la chloroquine)	remdesivir; durée en fonction de la surveillance de l'excrétion virale (Pas de deuxième intention)	-chloroquine J1 (600-300 mg; J2-J5 300 mg deux fois par jour) -lopinavir / ritonavir en deuxième intention (pendant 10-14 jours)	Lopinavir / ritonavir (atazanavir / ritonavir en deuxième intention)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie critique 	-remdesivir + chloroquine ou hydroxychloroquine pendant 5-20 jours -(en l'absence de remdesivir: maintenir le lopinavir / ritonavir avec de la chloroquine)	-remdesivir; durée en fonction de la surveillance de l'excrétion virale -Lopinavir / ritonavir en deuxième intention (au cas par cas)	remdesivir (pendant 10 jours) + chloroquine (pendant 5 jours)	-remdesivir comme premier choix (pendant 10 jours) -lopinavir / ritonavir (+ hydroxychloroquine si <65 ans / pas de comorbidité) en deuxième intention (si le remdesivir n'est pas disponible). -Tocilizumab (en cas d'échec multiorganique et de support inotrope)

Références:

- 1 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.** *Lancet* Published Online First: 11 March 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 2 Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, *et al.* **Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease.** *mBio* 2018; **9**. doi:10.1128/mBio.00221-18
- 3 Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, *et al.* **Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.** *Science Translational Medicine* 2017; **9**:eaal3653.
- 4 Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. **The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus.** *Journal of Biological Chemistry* 2020; :jbc.AC120.013056.
- 5 Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** *Cell Res* Published Online First: 4 February 2020. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
- 6 Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY, *et al.* **Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase.** *Antiviral Res* 2019; **169**:104541.
- 7 Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, *et al.* **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.** *Nature Communications* 2020; **11**. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
- 8 Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, *et al.* **Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.** *Virology* 2005; **2**:69.
- 9 Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. **In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine.** *Biochem Biophys Res Commun* 2004; **323**:264–268.
- 10 de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, *et al.* **Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture.** *Antimicrob Agents Chemother* 2014; **58**:4875–4884.
- 11 Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, *et al.* **Evaluation of Immunomodulators, Interferons and Known in Vitro SARS-CoV Inhibitors for Inhibition of SARS-CoV Replication in BALB/c Mice.** *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 2006; **17**:275–284.
- 12 multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. **[Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia].** *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; **43**:E019.
- 13 Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, *et al.* **Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities.** *J Med Chem* 2006; **49**:2845–2849.
- 14 Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, *et al.* **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** *Clin Infect Dis* Published Online First: 9 March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
- 15 Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents.* In Press.
- 16 Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, Amari S, Nakano T, Cinatl J, *et al.* **HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus.** *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; **318**:719–725.
- 17 Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, *et al.* **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** *Thorax* 2004; **59**:252–256.
- 18 Chan JFW, Chan K-H, Kao RYT, To KKW, Zheng B-J, Li CPY, *et al.* **Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus.** *Journal of Infection* 2013; **67**:606–616.
- 19 Chen Jun, Ling Yun, Xi Xiuhong, Liu Ping, Li Feng, Li Tao, Shang Zhiyin, Wang Mei, Shen Yinzong, Lu Hongzhou. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chin J Infect Dis.* 2020; :E008–E008.
- 20 Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, *et al.* **A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** *New England Journal of Medicine* Published Online First: 18 March 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- 21 Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, **INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTED OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM.** *Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Hôpital Universitaire Saint-Pierre Bruxelles, Instituut voor Tropische Geneeskunde*:19 March 2020; Version 4
- 22 Nomenclature algérienne des médicaments -au-31-Dcembre-2019

Pharmacologie

3. VITAMINOTHERAPIE

Tifenjar.I

Avec la nouvelle épidémie de coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) qui se propage maintenant à travers le monde, les gens cherchent des moyens de se protéger contre le virus ou d'atténuer ses effets une fois attrapé. Parmi les moyens étudiés on trouve les vitamines C et D[1,2].

Vitamine C :

La vitamine C, également connue sous le nom d'acide ascorbique, est surtout connue pour ses propriétés antioxydantes car elle neutralise les espèces d'oxygène réactives nuisibles, ce qui protège les cellules et les tissus du corps des dommages et des

dysfonctionnements oxydatifs. Elle pourrait aussi renforcer le système immunitaire. En effet, lorsque la septicémie se produit, la poussée de cytokines et l'accumulation des neutrophiles dans les poumons détruisent les capillaires alvéolaires. Les premières études cliniques ont montré que la vitamine C peut empêcher efficacement ce processus et peut aider à éliminer le liquide alvéolaire en empêchant l'activation et l'accumulation de neutrophiles et en réduisant les dommages aux canaux épithéliaux alvéolaires. [3]

Un essai clinique randomisé, récemment publié, réalisé aux États-Unis a montré que l'administration de 15 g par jour de la vitamine C en intra veineux (IV) pendant 4 jours peut réduire la mortalité chez 167 patients de Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) secondaire à une septicémie [4].

Vitamine D :

La vitamine D est un précurseur hormonal produit par notre propre corps à l'aide de la lumière solaire qui a un rôle important dans l'immunité adaptative et la différenciation cellulaire, la maturation et la prolifération de]

plusieurs cellules immunitaires. Des niveaux faibles en vitamine D chez les veaux ont été considérés comme la principale cause d'infection par le coronavirus bovin. Par conséquent, il semble plausible que l'utilisation de la vitamine D comme aide nutritionnelle ergogène puisse être une intervention potentielle pour lutter contre le COVID-19 chez les patients infectés qui restent asymptomatiques ou qui présentent des symptômes non graves et sévères.

Un essai clinique randomisé a été lancé le 10 avril 2020 en Espagne, visant à déterminer si l'utilisation de la vitamine D en tant qu'agent immunomodulateur (Dose unique journalière de 25000 UI prise le matin avec un toast à l'huile d'olive pour faciliter son absorption) induit des améliorations significatives de l'état de santé et des résultats chez les patients symptomatiques non graves infectés par COVID-19. Les chercheurs émettent l'hypothèse que la vitamine D améliorera considérablement les critères d'effet durs liés aux conséquences délétères du COVID-19 par rapport à un groupe témoin de soins habituels.[2]

Références :

[1] Anitra C. Carr. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. Carr Critical Care (2020) 24:133.

[2] Manuel Castillo. Vitamin D on prevention and treatment of COVID-19. 07 avril 2020. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334005

[3] ZhiYong Peng. Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia. 10 mars 2020.

clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533

[4] Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, Fisher B, Thacker LR 2nd, Natarajan R, Brophy DF, Sculthorpe R, Nanchal R, Syed A, Sturgill J, Martin GS, Sevransky J, Kashiouris M, Hamman S, Egan KF, Hastings A, Spencer W, Tench S, Mehkri O, Bindas J, Duggal A, Graf J, Zellner S, Yanny L, McPolin C, Hollrith T, Kramer D, Ojielo C, Damm T, Cassity E, Wieliczko A, Halquist M. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. JAMA. 2019;322(13):1261 –70

Substances naturelles & SARS-COV2

LA PHYTOTHERAPIE DANS LE COVID

Ouddane.I

La phytothérapie fait partie des médecines alternatives, médecine fondée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels. Elle peut proposer des candidats potentiels qui pourraient être utilisés

comme excellents remèdes pour lutter contre le **COVID19**.¹

L'identification de ligands ayant des propriétés antivirales spécifiques est un procédé extrêmement long à mettre en

place. Ces dernières années, la méthode de **docking moléculaire** a été développée. c'est une méthode qui se base sur l'analyse informatique et qui permet d'établir des algorithmes de calcul visant à prédire l'orientation d'une molécule par rapport à une autre pour avoir le complexe le plus stable possible .

Inhibition de la pénétration du virus à l'intérieur de la cellule :

Les chercheurs ont travaillé pour identifier tous les polyphénols de type flavonoïde qui pourraient avoir une haute affinité pour la protéine spike (S) ou pour l'enzyme ACE-2.

- polyphénols capables de se fixer sur le récepteur cellulaire ACE-2

Plusieurs dérivés flavonoïques capables de se fixer sur le récepteur cellulaire ACE-2 ont été testés. Les scores énergétiques de docking ont montré que la fixation de la naringine ou de l'héspéridine sur le récepteur ACE-2 est beaucoup trop coûteuse en énergie, ce qui rend la probabilité d'accroche extrêmement faible. le gallate d'épigallocatechine (ECGC) et galocatechine gallate (GCG) ont présenté un bon score d'affinité, cependant la quercétine ;un flavonoïde appartenant aux flavonols et naturellement très abondant au sein des oignons rouges, a montré une très forte affinité pour l'enzyme ACE-2 par la création d'une forte interaction entre la quercétine et un résidu de type asparagine présent au sein de la protéine ACE-2.

Cette étude adonné la vedette à ces molécules qui peuvent bloquer le recepateur ACE2 pour leur effet contre le COVID19 .

- polyphénols capables de se fixer sur la protéine spike (S) du virus

Les études de docking se sont concentrées aussi sur la recherche de potentiels inhibiteurs de type flavonoïde envers la protéine spike (S).Grâce à des scores énergétiques de docking particulièrement intéressants, trois polyphénols se sont démarqués : l'héspéridine et la naringine, qui sont des molécules naturelles très abondantes au sein des agrumes et l'epigallocatechine gallate (ECGC), très abondante dans le thé.

Une étude détaillée sur les interactions moléculaires régissant la bonne affinité entre ces ligands et le domaine RBD de la protéine spike (S) a permis de projeter les nombreuses liaisons de type hydrogène responsables de ces résultats encourageants.

La création de liaisons hydrogène entre ces trois inhibiteurs potentiels et le site actif du virus favorise considérablement la probabilité d'une accroche efficace et durable du ligand pour bloquer le site de reconnaissance de la protéine spike (S).^{2,3}

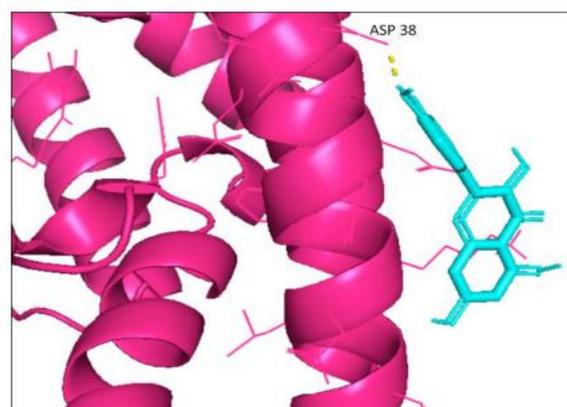


Figure : interaction de la quercétine avec l'ASP 38 du récepteur ACE2 humain avec création d'une liaison hydrogène.²

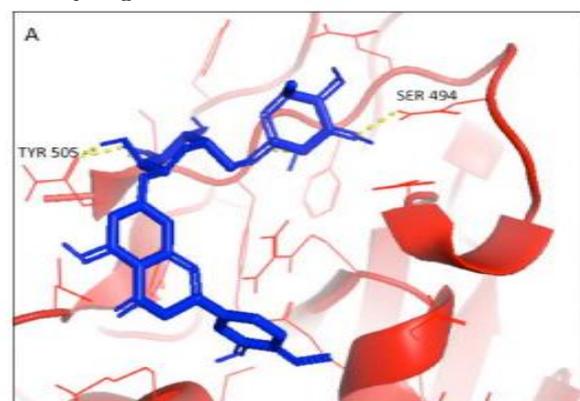


Figure : interaction de l'Héspéridine avec les résidusSER 494et TYR 505 de la protéine S du covid 19.²

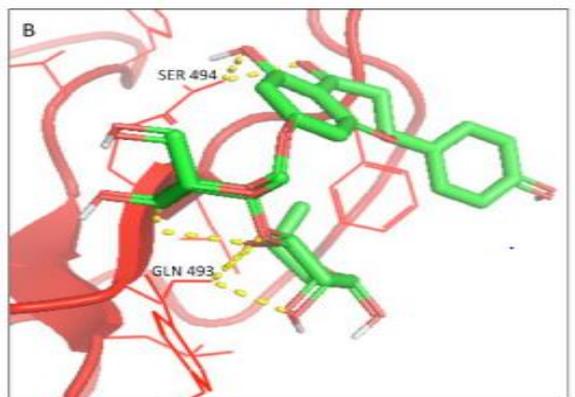


Figure : interaction de la naringine avec les résidus SER 494 et GLN 493 de la protéine S du covid 19. ²

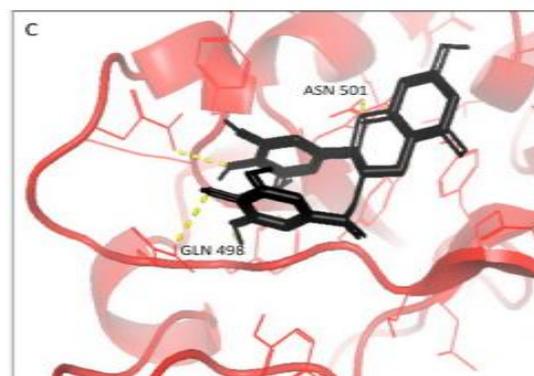


Figure : interaction deEGCG avec les résidusGLN 4948 et ASN 501 de la protéine S du covid 19. ²

Les meilleurs scores énergétiques de docking ont montré que, dans ce cas-là, L'héspéridine, la diosmine, la rutine, la diacétylcurcumine et l'apiine sont de puissants inhibiteurs. Ces études ont permis de mettre en lumière le pharmacophore de ces composés et qui semble similaire au pharmacophore du nelfinavir un puissant antirétroviral.

Ces flavonoïdes peuvent être classés comme suit en fonction de leur degré d'affinité envers la protéase virale : héspéridine > rutine > diosmine > apiine > diacétylcurcumine

Une autre étude a permis d'identifier d'autres flavonoïdes tels que : le kaempférol, la quercétine, la lutéoline-7- à la pandémie de Covid19.

Inhibition de la protéase virale

Dans une seconde approche, les chercheurs ont réalisé la même méthode in silico dans le but d'identifier des inhibiteurs flavonoïques capables d'agir sur la protéase du COVID19 .

glucoside, la déméthoxycurcumine, la naringénine, apigénine-7-glucoside, l'oleuropéine, la curcumine, la catéchine et l'épicatéchine-gallat, qui peuvent agir comme inhibiteurs de l'activité de la protéase du COVID19. Ces derniers sont classés comme suit par leur degré d'affinité envers la protéase : kaempférol > quercétine > lutéoline-7-glucoside > déméthoxycurcumine > naringénine > apigénine-7-glucoside > oleuropéine > curcumine > catéchine > épigallocatechine > zingerol > gingerol > allicine ⁵

Ces études ouvrent une voie de recherche qui devrait être encouragée dans le contexte actuel de course contre la montre pour trouver une parade

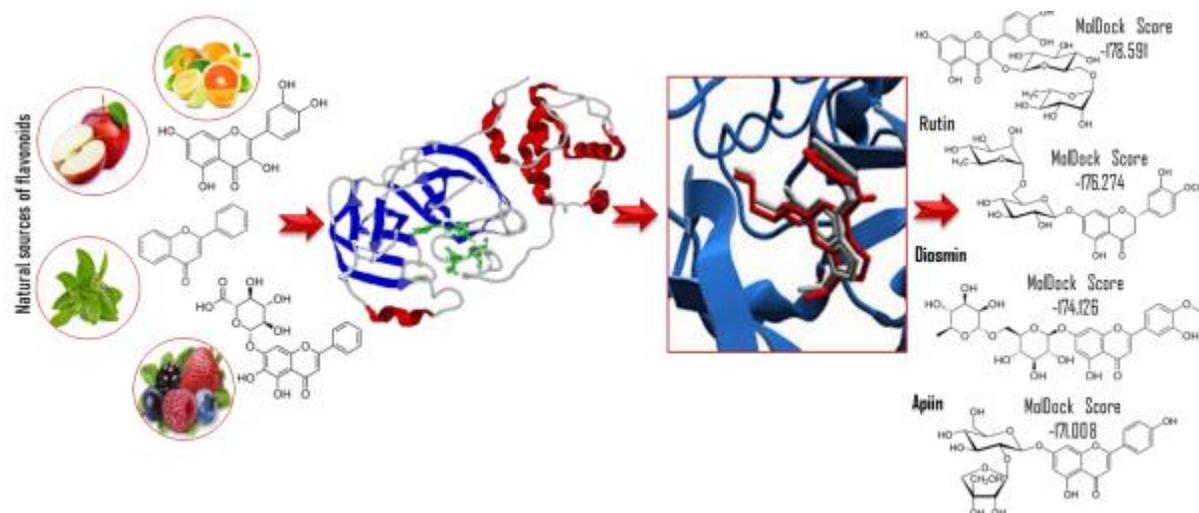


Figure : les flavonoïdes inhibiteurs de la protéase du COVID19 .⁴

Tableau : La source des composés pouvant avoir une activité contre le COVID19 .⁵

Le composé	La Source	L'espèce
Kaempferol	Épinards	Spinacia oleracea
	Chou	Brassica oleracea
	Chou chinois	Brassica rapa
Quercetine	Fenouil	Foeniculum vulgare
	Oignon	Allium cepa
	Piment	Capsicum annum
Luteolin-7-glucoside	Olive	Olea Europaea L
	Piment	Capsicum annum
	Oignon	Allium fistulosum
Demethoxycurcumine	Curcuma	Curcuma longa
		Curcuma xanthorrhiza
Naringenin	Agrumes	Citrus sinensis
Apigenine-7-glucoside	Olive	Olea Europaea L
Oleuropein	Olive	Olea Europaea L

Catechin	Thé vert	Camellia sinensis
Curcumin	Curcuma	curcuma longa Curcuma xanthorrhiza
Epicatechin gallate	Thé vert	Camellia sinensis
Zingerol	Gingembre	Zingiber officinale
Gingerol	Gingembre	Zingiber officinale
Allicin	Ail	Allium sativum

Ces études ont révélé le potentiel surprenant que peuvent avoir certains flavonoïdes face à un virus aussi agressif que le SARS-CoV-2.

Même si des études *in vitro* et *in vivo* sont essentielles pour valider ces prédictions, il semblerait que les flavonoïdes soient une piste prometteuse dans la recherche de solutions pour freiner la propagation de ce virus particulièrement virulent.

Actualité

Baptisé « Covid-Organics », le « remède » contre le Covid-19 présenté par le président malgache Andry Rajoelina, lundi 20 avril, est une tisane préparée à partir d'herbes médicinales locales, dont *Artemisia annua*, autrement dit l'artémisia. Cette plante d'origine chinoise a été introduite en 1995 à Madagascar ; elle stimulerait le système immunitaire.

Également connue sous le nom d'armoise annuelle, ou d'absinthe chinoise, elle contient de l'artémisinine, une substance dont les dérivés sont indiqués dans le traitement du

paludisme comme l'ont montré les travaux du prix Nobel de Médecine 2015, la chinoise Tu Youyou. Les chercheurs de l'IMRA (Institut Malgache des Recherches Appliquées) auraient isolé son principe actif et l'auraient combiné à d'autres molécules de plantes médicinales malgaches dont ils n'ont pas communiqué le nom ni la formule utilisée.

le potentiel antiviral de cette plante est dû aussi à certains de ses composés : phytosterols, quercetine, lutéoline, β -sitosterol, stigmasterol et tanins ; et on assiste à une synergie de ces composés lorsque est administré l'extrait du totum des parties foliaires de la plante ; la plante a aussi un potentiel immunostimulateur ; l'efficacité de l'administration de décoctions médicinales incluant de l'*Artemisia annua* en complément de traitements conventionnels pour atténuer les symptômes ; rajoutant à cela l'absence de toxicité de l'infusion ou de la poudre de la plante.⁶

Références :

1-Yuxi Li et col , systematic reviews ,Traditional Chinese herbal medicine for treating novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: protocol for a systematic review and meta-analysis, (2020) 9:75

2-Deep Bhowmik et col , chemRXIV™, Evaluation of Flavonoids as 2019-nCoV Cell Entry Inhibitor Through Molecular Docking and Pharmacological Analysis , 02/04/2020 .

3 -<https://nutrixéal-info.fr/> , COVID-19 : nouvelles données ! Les flavonoïdes potentiels inhibiteurs de la pénétration cellulaire du virus ?Publié le 9 avril 2020 - Mis à jour le 16 avril 2020

4-Sevki Ademet col , Identification of potent COVID-19 main protease (Mpro) inhibitors from natural polyphenols: An in silico strategy unveils a hope against CORONA ,23.03.2020

5-Siti Khaerunnisa , Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) from Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study, 13 .03.2020

6-<https://inter-culturel.net/artemisia-et-lutte-contre-le-Covid-19>

Substances naturelles & SARS-COV2

I NTERACTIONS HYDROXYCHLOROQUINE/ AZITHROMYCINE

ET PLANTES

Tachema.A, Haouatti.F

Au cours de l'exécution du protocole national hydroxychloroquine azithromycine ; notre équipe s'est intéressé aux éventuelles interactions de ces deux grandes matrices du protocole déjà cité et les plantes. L'ensemble des interactions a été résumés dans les tableaux qui suivent :

Nom scientifique	Nom français	Nom arabe/ Nom anglais	Type d'étude	Type d'interaction	CAT
<i>Monascus purpureus</i>	levure de riz rouge	Red Yeast Rice	Etude descriptive	Augmenter le risque de dégradation musculaire (rhabdomyolyse) [1].	La prudence s'impose lors de la prise concomitante avec les macrolides [1].
<i>Solanum xanthocarpum</i>	Morelle	Yellow-fruit night shade	Etude descriptive	Extrait éthanolique de fruit da <i>Solanum xanthocarpum</i> avec <i>J communis</i> (quotidiennement pendant 14 jours) atténue la toxicité hépatique induite par la co-administration de paracétamol et l'azithromycine [2].	
<i>Juniperus communis</i>	Le Genévrier commun	Common Juniper			
Echinacea	<i>échinacée</i>	the purpleconeflower	Etude comparative prospective	L'utilisation combinée de l'échinacée et de l'azithromycine	

				a des résultats favorables chez les patients pédiatriques atteints d'amygdalite récurrente [3].	
Berberis	épine-vinette	commonberberry (albarbaris)	Etude in vitro	potentialisation de leur cardiotoxicité par des effets inhibiteurs cumulatifs des canaux hERG, avec un risque d'allongement du temps nécessaire pour la dépolarisation et la repolarisation des ventricules [4,5].	Avec les macrolides (azithromycine, clarithromycine), l'administration de berbérine (un alcaloïde isoquinoléine isole des plantes de genre Berberis) nécessite une surveillance étroite [4].
Azithromycine					

Nom scientifique	Famille botanique	Nom Français	Type d'interaction	Conduite à tenir	références
<p><i>Harpagophytum</i></p>  <p><i>procumbens</i> (Burch)</p>	Pedaliaceae	<p>Harpagophytum</p> <p>-Griffe du diable</p> <p>-Racine de Windhoeck</p>	<p>Faible cardiotoxicité :</p> <p>-L'extrait méthanolique d'harpagophytum a provoqué une légère diminution de la fréquence cardiaque lors d'une étude utilisant un cœur de lapin.</p> <p>-inhibiteur des sous unités 3A4, 2C8, 2C9 et 2C19 du CYP450</p>	-Association déconseillée	<ul style="list-style-type: none"> • http://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/ • Wikiphyto : Encyclopédie de la phytothérapie • Navarette Sandra, Saussays Charline. Les interactions entre plantes et médicaments. Sciences pharmaceutiques. 2011. <dumas-00641779> • A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. II. Cardiovascular activity , Circosta C et col, Journal of Ethnopharmacology 11(3): 259-274
<p><i>Panax ginseng</i></p> <p>(L.)</p> 	Araliaceae	Ginseng asiatique	<p>Faible cardiotoxicité :</p> <p>-Dans un modèle murin, le Rh2 (20(S)-Ginsenoside) a montré une activité protectrice contre la cardiotoxicité de la doxorubicine lorsqu'il est administré en pré-traitement</p>	-Association déconseillée	<ul style="list-style-type: none"> • http://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/ • Wikiphyto : Encyclopédie de la phytothérapie, • Cardioprotective Effects of 20(S)-Ginsenoside Rh2 against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity In Vitro and In Vivo ,Wang H et col, 2012

 <p>Cascabela thevetia (L.)</p>	<p>Apocynaceae</p>	<p>-Thévétia du Pérou - Ahouaï aux Antilles - laurier jaune - bois à lait</p>	<p>Forte cardiotoxicité :</p> <p>-Latex très toxique contient la thévérisine et la thévétine A et B (cardiotonique) pour certaines affections cardiaques.</p> <p>-La consommation de Thévétia du Pérou entraîne des troubles cardiaques tels que des troubles du rythme. Ce sont les graines qui sont responsables de ces troubles de par la présence de glycosides fortement cardiotoxiques (thévétines A et B, nériifoline). Cette toxicité ressemble à celle de la digoxine avec quelques différences néanmoins.</p>	<p>- Association contre indiquée</p>	<ul style="list-style-type: none"> • http://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/ • Wikiphyto : Encyclopédie de la phytothérapie, • Jardin L'Encyclopédie Thévétia du Pérou, Cascabela thevetia (L) • RCP thériaque 2015 • Cardiotoxicity from 'safe' herbomineral formulations ,Dwivedi S et col 2011 Trop Doct. 41(2): 113-5 • Management of yellow oleander poisoning, Rajapakse S. Clin Toxicol (Phila).
<p>HYDROXYCHLOROQUINE</p>					

ACTUALITE

TOCILIZUMAB & « STORM CYTOKINIQUE »

Mansour.

Il existe plusieurs phases dans le COVID-19. Au début de l'infection, le virus attaque le corps, c'est la phase virale. Après la réduction de la charge virale, une réaction inflammatoire se produit. (1)

"Tous les patients développent de l'inflammation, mais chez certains, cela tourne

à l'orage cytokinique, c'est-à-dire à une inflammation très forte" **Frédéric Cotton.**

D'après les rapports médicaux, les cas graves ne développent pas une charge virale élevée mais plutôt un syndrome du choc cytokinique. (2)

Quand le système immunitaire s'emballe

Si le mécanisme provoquant les effets les plus graves du Covid-19 est encore à l'étude, certains scientifiques suggèrent qu'une réponse excessive du système immunitaire d'un patient pourrait être la cause de sa mort

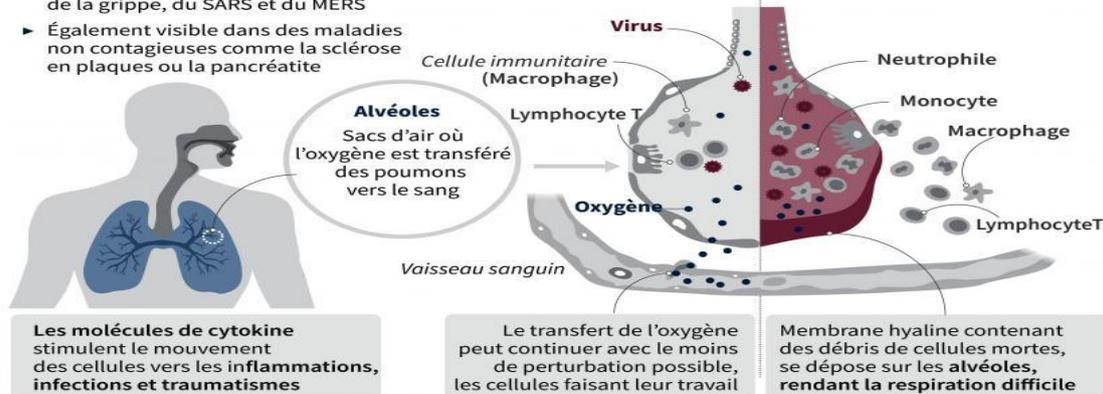
Choc cytokinique

Une réaction immunitaire trop forte

- ▶ Remarqué chez des malades de la grippe, du SARS et du MERS
- ▶ Également visible dans des maladies non contagieuses comme la sclérose en plaques ou la pancréatite

Réaction protectrice
Les cellules immunitaires sont présentes sur l'infection en nombre suffisant

Réaction excessive
Les cytokines activent trop de cellules immunitaires, menant à une hyperinflammation



Sources : newscientist.com/thelancet.com/nature.com/www.news-medical.net

© AFP

Infographie résumant le phénomène de l'emballement de système immunitaire qui conduit au « choc de cytokine »

Dans la lutte contre le COVID-19, **Le tocilizumab (Actemra®, Roche)** est un essai prometteur qui améliore significativement le pronostic des patients avec pneumonie moyenne ou sévère. (3)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre l'IL-6 (L'interleukine 6 est l'un des médiateurs de l'inflammation causée par COVID-19). Ses principales indications enregistrées sont : la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique systémique et l'artérite à cellules géantes, le SRC (syndrome de relargage de cytokines). (4)

Posologie utilisée:

- Tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse (IV), jusqu'à un maximum de 800 mg par dose (posologie autorisée par l'Agence

américaine des produits alimentaires et médicamenteux [Food and Drug Administration, FDA] pour le traitement du « choc cytokinique ».

- Une deuxième dose peut être administrée après 12 heures si la fonction respiratoire n'est pas rétablie. (5)

Il existe autre anticorps monoclonal (mAb) qui bloque les récepteurs IL-6 : **Le sarilumab (Kevzara®, Sanofi/Regeneron)**. Il s'agit d'une immunoglobuline entièrement humaine enregistré (États-Unis, UE, Suisse) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Jusqu'à présent, aucun essai clinique ou rapport de cas n'a été publié sur l'utilisation du sarilumab dans le SRC (syndrome de relargage de cytokines). (4)

Référence:

- (1) <https://www.dhnet.be/actu/belgique/des-chercheurs-belges-tentent-de-bloquer-la-phase-inflammatoire-du-covid-19-5ea32092d8ad58632c78c186>
- (2) Rafael Cereceda, Thomas Seymat. Symptômes, chocs cytokiniques... Ce que l'on sait et ce que l'on ignore du Covid-19. 17/04/2020.
- (3) <https://www.aphp.fr/contenu/le-tocilizumab-ameliore-significativement-le-pronostic-des-patients-avec-pneumonie-covid?>
- (4) F. Curtin. Anti-IL6R et COVID-19 : évaluation pharmacologique. 02/04/2020.
- (5) Daniela Ovadia, Agenzia Zoe. COVID-19 – L'Italie lance un essai indépendant sur le tocilizumab. 24/03/2020.

Comité de rédaction.

- Dr. Tighazza N.
- Dr. Tifenjar I.
- Dr. Chadli S.
- Dr. DerbaleFz..
- Dr. Boussebat.
- Dr. Ouddane I.
- Dr. Bouguedra H.
- Dr. Sadeg S.
- Dr. Bekhtaoui C.
- Dr. Amrani A.
- Dr. Mansour S..
- Dr. Tachma A.
- Dr. Haouatti F.
- .

Comité scientifique & de lecture

- Pr. Toumi H.
- Dr. Boudia F.
- Dr. Belbouche N.
- Dr. Fetati H.
- Dr. Benaichouche K.
- Dr.Zitouni.H
- Dr.Mansouri.Z
- Dr.Larjem.A
- Dr.Memou.A
- Dr. Senhadji I.
- Dr.Seddiki.M
- Dr. Chadou



Nous vous rappelons que tout effet indésirable médicamenteux grave, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à notre niveau.

Dans chaque numéro vous trouverez des informations récentes sur le médicament dans les divers
Nous vous rappelons que tout effet indésirable médicamenteux grave, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à notre niveau.

Dans chaque numéro vous trouverez des informations récentes sur le médicament dans les divers