

LA PHARMACIE HOSPITALIERE EN PERIODE DE PANDEMIE: MISSION A COMPLIR ET OBJECTIFS A REMPLIR

« Les anti-inflammatoires et SARS-CoV-2 (COVID-19) »

Auteurs: **BOUHAFS. Manel***; Pr. NEGHR. A*; Dr. AITKAKI. S*; Dr. LAYACHI. F*; LOUDAIFIA. M*

Laboratoire de Chimie thérapeutique, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine Annaba

Email: manel_bouhafs@yahoo.fr

INTRODUCTION

La propagation rapide du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a conduit à une pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19) à travers le monde. Il est considéré comme une source majeure de catastrophe au 21^e siècle, créant une crise de santé publique et affectant la population mondiale via un manque de thérapies et de directives de traitement établies. Avec sa transmission rapide, même l'utilisation hors AMM des thérapies disponibles a été entravée par une disponibilité limitée.

objectif

❖ Établir une stratégie thérapeutique combinée d'un agent immuno-modulateur avec un agent antiviral, Dans cette approche, les rôles de plusieurs médicaments anti-inflammatoires ont été passés en revue pour explorer leur efficacité dans la lutte contre le SARS-CoV-2.

Le choc cytokinique chez les patients covid 19 positif

Le CC fait référence à une libération excessive et incontrôlée de cytokines pro-inflammatoires. Ce syndrome peut être causé par une variété de maladies, y compris les maladies infectieuses, les maladies rhumatismales et l'immunothérapie tumorale. Cliniquement, il se présente généralement comme une inflammation systémique, une défaillance de plusieurs organes et des paramètres inflammatoires élevés. Dans la pneumonie à coronavirus, comme le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), accompagnés d'une réplication rapide du virus, un grand nombre d'infiltrations de cellules inflammatoires et de CC ont entraîné des lésions pulmonaires aiguës, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la mort. L'accumulation de preuves a révélé qu'une partie des patients atteints de COVID-19 sévères ont un profil de cytokines élevé ressemblant à CC dans SRAS et MERS. Huang et al. ont rapporté le niveau de facteurs inflammatoires chez les patients atteints de COVID-19. Les traitements antiviraux et de soutien sont sans aucun doute très importants dans le traitement des patients atteints de COVID-19. Comme le CC est relativement courante dans les cas graves et conduit souvent à une exacerbation, un traitement anti-inflammatoire peut aider à prévenir d'autres blessures. Comme nous le savons, il existe une variété de médicaments anti-inflammatoires, y compris des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, des glucocorticoïdes, des immunosuppresseurs, des antagonistes des cytokines inflammatoires (tels que les anticorps monoclonaux IL-6R, les inhibiteurs du TNF, les antagonistes de l'IL-1, les inhibiteurs de la janus kinase (JAK)).

Les glucocorticoïdes

Pendant l'épidémie de SRAS en 2003, le glucocorticoïde était le principal médicament du traitement immunomodulateur.

L'utilisation en temps opportun de glucocorticoïdes pourrait améliorer la fièvre précoce, favoriser l'absorption de la pneumonie et obtenir une meilleure oxygénation. Cependant, certaines études n'ont pas montré d'effets bénéfiques avec les glucocorticoïdes, ni même d'effets indésirables ou de clairance retardée du virus, entraînant une détérioration de la maladie.

Selon les directives internationales pour la prise en charge de la septicémie et du choc septique, si le glucocorticoïde doit être utilisé, une petite posologie et une application à court terme doivent être appliquées.

À l'heure actuelle, l'administration systémique de glucocorticoïdes a été empiriquement utilisée pour les complications graves afin de supprimer les manifestations CC chez les patients atteints de COVID-19, tels que le SDRA, les lésions cardiaques aiguës, les complications rénales aiguës et les patients avec des niveaux plus élevés de D-dimère.

Anti-interleukine 6

L'interleukine 6 (IL-6) est l'un des médiateurs de l'inflammation qui suit la réponse immunitaire contre le virus dans les alvéoles pulmonaires. Son implication dans ce processus auto-immune en a fait une cible thérapeutique intéressante. Pour cela, un anticorps monoclonal anti-IL-6R α humanisé a été généré (tocilizumab). Le tocilizumab est capable de bloquer l'action de l'IL-6 en limitant l'accès de la cytokine à ses récepteurs. De ce fait, le tocilizumab supprime à la fois la signalisation classique (association gp130 et forme membranaire du récepteur), mais également la signalisation dite « *trans-signalling* » via l'association de la gp130 à l'IL-6R α soluble.

Les inhibiteurs de la janus kinase

Les récepteurs de la nouvelle pneumonie à coronavirus (2019-nCoV) pourraient être l'ACE2, qui est une protéine de surface cellulaire largement répandue sur les cellules du cœur, des reins, des vaisseaux sanguins, en particulier des cellules épithéliales alvéolaires. 2019-nCoV pourrait envahir et pénétrer dans les cellules par endocytose. L'un des régulateurs connus de l'endocytose est la protéine kinase 1 associée à AP2 (AAK1).

Les inhibiteurs d'AAK1 peuvent interrompre le passage du virus dans les cellules et peuvent être utiles pour prévenir les infections virales. Le baricitinib, un inhibiteur de JAK ainsi qu'un inhibiteur d'AAK1, a été suggéré comme un candidat possible pour le traitement de COVID-19, compte tenu de sa sécurité relative et de sa haute affinité. La posologie thérapeutique avec 2 mg ou 4 mg une fois par jour était suffisante pour atteindre la concentration plasmatique d'inhibition. Cependant, comme nous l'avons mentionné ci-dessus, la plus grande préoccupation concernant les inhibiteurs de JAK est qu'ils peuvent inhiber une variété de cytokines inflammatoires, y compris INF- α , qui joue un rôle important dans la limitation de l'activité du virus.

D'autres essais cliniques et analyses détaillées sont nécessaires pour confirmer leur efficacité. À ce jour, il existe des essais cliniques enregistrés sur l'inhibiteur de JAK : « Étude de l'innocuité et de l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de Jakotinib dans le traitement des patients souffrant d'exacerbation sévère et aiguë d'une nouvelle pneumonie à coronavirus (COVID-19) » (ChiCTR2000030170) ; « Nouveaux patients atteints de pneumonie à coronavirus sévère (COVID-19) traités par ruxolitinib en association avec des cellules souches mésenchymateuses : un essai clinique prospectif, randomisé, en simple aveugle » (ChiCTR2000029580).

CONCLUSION

Il n'y a toujours pas de preuves de haute qualité suffisantes pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un médicament expérimental pour le traitement de COVID-19. Cependant, plusieurs médicaments anti-inflammatoires présentant de bons profils d'innocuité peuvent être envisagés en association avec des antiviraux pour le traitement des cas graves ou critiques de COVID-19.

Référence bibliographique :

Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506.(pubmed)