



Journal d'informations en pharmacologie

22 ème édition spéciale COVID-19

SOMMAIRE

1. EDITORIAL	2
2. COVID-19 : 15 % DES FORMES GRAVES DE LA MALADIE S'EXPLIQUENT PAR DES ANOMALIES GENETIQUES ET IMMUNOLOGIQUES	3
3. COVID-19 : L'INSTITUT PASTEUR DE LILLE A-T-IL TROUVE LA MOLECULE MIRACLE ?.....	6
4. LES MEDICAMENTS AYURVEDIQUES PEUVENT-ILS GUERIR LA COVID-19, UN ESSAI CLINIQUE MONTRE DES RESULTATS SURPRENANTS.....	7
5. L'OMS EXPLIQUE POURQUOI L'AFRIQUE RESISTE A LA COVID-19.....	10

Editorial

LA MAJORITE DES PATIENTS SERAIENT ASYMPTOMATIQUES

TOUMI H

L'absence de symptômes ne veut cependant pas dire absence de contagiosité. C'est la raison pour laquelle tout le monde doit respecter les gestes barrières et les mesures de distanciation sociale, à savoir :

- Se laver les mains à l'eau et au savon régulièrement ;
- Tousser ou éternuer dans son coude ;
- Se moucher dans un mouchoir à usage unique et le jeter immédiatement ;
- Eviter de se toucher le visage, et plus particulièrement le nez et la bouche ;
- Respecter au moins un mètre de distance avec les autres ;
- Ne pas serrer la main ni faire la bise ;
- Porter un masque dans les lieux publics clos ou quand la distance d'un mètre ne peut pas être respectée.

Le dépistage est également un moyen efficace de lutter contre la propagation du virus. Plusieurs types de tests existent :

- **Le test PCR**, qui consiste à rechercher le virus dans les sécrétions, en prélevant des cellules au fond du nez à l'aide d'un écouvillon. Ses résultats sont disponibles quelques heures plus tard et permettent de déterminer si une personne est infectée par le virus à l'instant T, mais pas de détecter le virus avant l'apparition des symptômes ni après leur disparition. Des risques de "faux négatifs" existent.
- **Les tests sérologiques** sont réalisés grâce à un simple prélèvement sanguin et ont pour objectif de chercher les anticorps fabriqués par l'organisme en réponse au Sars-Cov-2. Leur présence signifie que l'organisme a été infecté par le coronavirus. Ce test sanguin identifie donc les personnes qui ont été touchées par la maladie même si elles ne présentent plus de charge virale au moment du dépistage et les personnes qui n'ont pas présenté de symptômes. Cependant, les anticorps ne sont détectables tout de suite et ne peuvent être décelés qu'environ une semaine après l'infection.
- **Les tests rapides**, qui sont également des tests sérologiques, mais qui ont la particularité de détecter la présence d'anticorps dans l'organisme grâce à une simple goutte de sang. Ils présentent d'autres avantages : ils permettent d'obtenir des résultats en quelques minutes seulement et sont peu coûteux puisqu'ils valent environ une vingtaine d'euros.

COVID-19 : 15 % DES FORMES GRAVES DE LA MALADIE S'EXPLIQUENT PAR DES ANOMALIES GENETIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

OULD AMAR NH ; KHALDI ME ; DERBALE FZ

Pourquoi la réponse individuelle à l'infection par le virus SARS-CoV2 varie-t-elle autant d'une personne à l'autre ? Résoudre ce mystère permettrait d'identifier les patients à risque, d'anticiper et d'améliorer leur prise en charge et d'offrir de nouvelles voies thérapeutiques fondées sur une meilleure compréhension de la maladie. Des chercheurs de l'Inserm, d'Université de Paris et de l'AP-HP à l'Institut de recherche *Imagine* (hôpital Necker-Enfants malades AP-HP), et de l'Université Rockefeller et du Howard Hughes Medical Institute à New York en collaboration avec l'équipe dirigée par le Pr Guy Gorochov au Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (Sorbonne Université/Inserm/CNRS), ont pour la première fois répondu à cette question clé.

L'équipe franco-américaine, dirigée conjointement par Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel, a identifié les premières causes génétiques et immunologiques expliquant 15 % des formes graves de Covid-19. Ces malades

ont un point commun : un défaut d'activité des interférons de type I, molécules du système immunitaire qui ont normalement une puissante activité antivirale. Ces découvertes permettraient de dépister les personnes à risque de développer une forme grave, et de mieux soigner ce groupe de patients. Les résultats de ces travaux sont publiés dans la revue *Science*.

Dès le début de pandémie de Covid-19, le chercheur Jean-Laurent Casanova et son équipe ont mis en place un consortium international, COVID human genetic effort dans le but d'identifier les facteurs génétiques et immunologiques pouvant expliquer la survenue de formes graves de la maladie. Ils se sont intéressés à des patients atteints de ces formes sévères, dont certains patients inclus dans les cohortes French-Covid et CoV Contact promues par l'Inserm. En ciblant leur recherche sur des mécanismes spécifiques de l'immunité – la voie des interférons (IFN) de type I qui sont de puissantes molécules antivirales – les chercheurs ont mis en évidence chez certains patients des anomalies

généétiques qui diminuent la production des IFN de type I (3-4% des formes graves). Chez d'autres patients, ils ont identifié des maladies auto-immunes qui bloquent l'action des IFN de type I (10-11% des formes graves). L'ensemble de ces découvertes expliquerait donc 15 % des formes graves de Covid-19

Le premier article publié dans *Science* décrit ainsi des anomalies génétiques chez des patients atteints de formes sévères de Covid-19 au niveau de 13 gènes déjà connus pour régir la réponse immunitaire contrôlée par les IFN de type I contre le virus grippal. Des mutations de ces gènes sont la cause de certaines formes sévères de grippe. La principale conséquence de ces mutations est un défaut de production des IFN de type I. C'est par exemple ce qu'ont montré les laboratoires d'Ali Amara et Vassili Soumelis à l'Institut de Recherche Saint Louis à partir des cellules d'un patient porteur d'une mutation dans le gène IRF7.

Quel que soit leur âge, les personnes porteuses de ces mutations sont plus à risque de développer une forme potentiellement mortelle de grippe ou de Covid-19.

Un moyen simple et rapide de détecter certains de ces sujets à risque pourrait

être le dosage sérique des IFN de type I par la technique ultra-sensible d'ELISA digitale utilisée pour ce travail par l'équipe de Guy Gorochov au Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses.

La prise précoce d'IFN de type 1 chez ces patients pourrait être une piste thérapeutique. Ces médicaments sont disponibles depuis plus de 30 ans et sans effets secondaires notables s'ils sont pris pendant une courte période.

Dans la seconde étude également publiée dans *Science*, les chercheurs montrent chez les patients atteints de formes graves de Covid-19, la présence à taux élevé dans le sang d'anticorps dirigés contre les IFN de type I des individus (auto-anticorps) et capables de neutraliser l'effet de ces molécules antivirales. Ces auto-anticorps sont retrouvés chez plus de 10 % des patients développant une pneumonie grave par infection au SARS-CoV2. D'une manière intéressante, ils ont pu être retrouvés bien avant la pandémie chez certains patients suivis de longue date à l'AP-HP pour d'autres pathologies. Ils sont absents chez les personnes qui développent une forme bénigne de la maladie et sont rares dans la population générale. Leur présence empêche les IFN de type I d'agir contre le virus SARS-CoV2. La production de ces anticorps

dirigés contre le système immunitaire des patients témoigne probablement d'autres altérations génétiques qui sont en cours d'étude. Ces personnes pourraient bénéficier d'une plasmaphérèse (prélèvement de la partie liquide du sang contenant notamment les globules blancs et les anticorps), ou d'autres traitements pouvant réduire la production de ces anticorps par les lymphocytes B.

L'analyse d'un échantillon contrôle de 1 227 personnes en bonne santé a permis d'évaluer la prévalence d'auto-anticorps contre l'IFN de type 1 à 0,33 % dans la population générale, soit une prévalence 15 fois inférieure à celle observée chez les patients atteints de formes sévères. Ces résultats laissent penser qu'il faut donc dépister la population générale afin de détecter ces anticorps.

« Qu'il s'agisse de variants génétiques qui diminuent la production d'IFN de type I pendant l'infection ou d'anticorps qui les neutralisent, ces déficits précèdent l'infection par le virus et expliquent la maladie grave. Ces deux publications majeures mettent donc en évidence le rôle crucial des IFN de type I dans la réponse immunitaire contre le SARS-CoV2 », concluent Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel.

Une piste pour comprendre l'incidence de forme sévère chez les hommes et les plus de 65 ans

Dans la deuxième publication, sur les 101 patients présentant ces anticorps dirigés contre les IFN de type 1, 95 étaient des hommes. Cette proportion est supérieure à celle observée chez les patients atteints de formes sévères sans anticorps neutralisants. De plus l'une des 6 femmes chez qui la présence d'auto-anticorps a pu être détectée, était par ailleurs atteinte d'Incontinentia pigmenti, une maladie génétique due à une mutation d'un gène porté par le chromosome X, l'un des chromosomes qui distingue les males des femelles. Ces données suggèrent que la production de ces anticorps pourrait être liée au chromosome X.

Par ailleurs 49,5 % des patients testés positif pour ces anticorps avaient plus de 65 ans, contre 38 % dans le reste de la cohorte, ce qui laisse également supposer que la fréquence de ces anticorps augmente avec l'âge.

Jean-Laurent Casanova, Laurent Abel. Covid-19 : 15 % des formes graves de la maladie s'expliquent par des anomalies génétiques et immunologiques. INSERM 2020.

COVID-19 : L'INSTITUT PASTEUR DE LILLE A-T-IL TROUVE LA MOLECULE MIRACLE ?

BOUGUEDRA MH ; BELAHCENE S

L'Institut Pasteur de Lille détaille la découverte d'une molécule qui permettrait de soigner la Covid-19.

Ce serait une avancée majeure dans la lutte contre la pandémie mondiale de la Covid-19. En attendant un éventuel vaccin, l'épidémie a repris en France et le chiffre des hospitalisations, notamment en réanimation, augmente jour après jour. Mais la recherche progresse et l'Institut Pasteur de Lille annonce avoir découvert une molécule prometteuse pour soigner de la maladie. Le professeur Benoit Déprez détaille les dernières avancées et notamment la découverte d'une molécule très prometteuse. «Au début de l'été, nous avons identifié une molécule très prometteuse et pour laquelle nous sommes en train de concevoir un essai clinique», explique-t-il tout d'abord. « Elle présente une très grande puissance contre le virus ».

Grâce à une chimiothèque de 2 000 médicaments

« La prochaine étape pour ce projet est d'obtenir l'autorisation de l'essai clinique, de recruter les patients et de mesurer l'effet du produit, notamment sur les

personnes qui vont faire une Covid grave », ajoute-t-il. Les premiers essais sur l'homme sont espérés pour fin 2020. Cette découverte a été possible grâce à l'existence à l'Institut Pasteur de Lille d'une chimiothèque, une collection de 2000 médicaments commercialisés dans le monde. « C'est un véritable espoir pour un traitement rapide pour éviter les hospitalisations ». Et si le temps peut paraître long entre la découverte de la molécule en juin et le premier essai clinique sur l'homme, « c'est le temps normal de la recherche, qui exige une grande rigueur », « gage de la fiabilité de nos résultats », conclut-il.

Audrey LE GUELLEC. Une molécule efficace contre la Covid-19 ? La découverte prometteuse de l'Institut Pasteur de Lille. 29 sept.

LES MEDICAMENTS AYURVEDIQUES PEUVENT-ILS GUERIR LA COVID-19, UN ESSAI CLINIQUE MONTRE DES RESULTATS SURPRENANTS

TIFENDJAR I ; TIGHEZZA N ; BETOUAF H

Environ 86,66 pour cent des patients sur le protocole naturel ont testé corona négatif au jour 5 contre 60 pour cent des patients sur les traitements conventionnels.

Un rapport intérimaire révolutionnaire sur un essai clinique mené dans trois hôpitaux a montré que les patients atteints de Covid-19 sous traitement naturel résolvent la plupart des symptômes plus tôt que ceux sous médicaments conventionnels.

Le rapport intérimaire sur un traitement combiné d'un remède ayurvédique appelé «Immunofree» de Corival Life Sciences et de Nutraceutical appelé «Regimmune» de Biogetica a montré des résultats exceptionnels par rapport à l'actuelle SOP gouvernementale des médicaments conventionnels pour le traitement des coronavirus.

En outre, de nombreux tests tels que la protéine C réactive, la procalcitonine, le dimère D et la RT-PCR pour le nouveau coronavirus montrent également une amélioration de 20 à 60% supérieure pour le traitement naturel, par rapport au traitement conventionnel.

De nombreux paramètres subjectifs tels que la douleur corporelle et la fatigue penchent également vers le traitement naturel. L'évaluation globale des symptômes par le clinicien et l'évaluation globale des symptômes par le sujet ont clairement montré des améliorations sur les deux bras, montrant des données plus significatives dans le groupe test.

Environ 86,66 pour cent des patients sur le protocole naturel ont testé corona négatif au jour 5 contre 60 pour cent des patients sur les traitements conventionnels. De plus, au test du 10e jour, tous les patients étaient négatifs, ce qui pourrait contribuer à réduire l'occupation des hôpitaux.

Immunofree et Regimmune sont étudiés dans le cadre d'un essai clinique multicentrique contrôlé pharmaceutique unique en son genre dans 3 hôpitaux en Inde. Cet essai approuvé par le CTRI est mené sur des patients positifs au COVID-19 modérés à l'hôpital médical du gouvernement, à Srikakulam Andhra

Pradesh, à l'hôpital Parul Sevashram, à Vadodara, Gujarat et à l'hôpital Lokmanya de Pune, Maharashtra.

Ce qui distingue cet essai est le fait que c'est la seule fois où la moitié des patients de l'essai ont reçu uniquement un traitement naturel, ce qui est comparé au traitement conventionnel utilisé en Inde pour les patients COVID-19.

Cette étude comparative a été réalisée comme une étude pilote à Mumbai a montré des résultats surprenants similaires. Ce contrôle sur l'essai randomisé permet une comparaison directe entre ces protocoles issus du monde de la médecine naturelle et de la médecine conventionnelle.

Le traitement conventionnel utilisé dépend de la sévérité du patient et comprend HCQ, Azithromycine, Favipiravir et Cetirizine. Cet essai a également des critères d'inclusion plus larges que d'autres conduits en médecine naturelle car il inclut des patients jusqu'à 70 ans, avec une faible saturation en oxygène et des comorbidités.

Il est important de noter qu'aucun des patients sous traitement naturel n'a progressé au-delà des ventilateurs modérés et nécessaires ou n'a eu aucun événement indésirable. Ces résultats qui

ont créé des précédents ont conduit à une inscription accélérée dans cet essai et des résultats statistiquement significatifs devraient être prêts d'ici la fin du mois.

De nombreux pays et États qui ont adopté ou imposé un traitement naturel pour le nouveau coronavirus ont montré des taux de mortalité inférieurs à 1/10 de leurs voisins. La Chine aurait mis fin à l'épidémie après avoir rendu obligatoire le traitement TCM.

Goa et Kerala ont tous deux 1 / 10e du taux de mortalité des États voisins. Madagascar, la République centrafricaine, le Ghana et d'autres pays qui ont adopté COVID Organics ont vu d'énormes résultats par rapport à d'autres pays africains qui n'ont pas adopté le traitement naturel. L'OMS a maintenant approuvé un protocole d'essai clinique pour les médicaments naturels COVID et il s'agit de l'une des premières études prouvant la médecine naturelle pour COVID.

On espère donc que l'Inde rendra également obligatoire l'utilisation de ces herbes pour le traitement du nouveau coronavirus. Toutes ces régions ont tendance à utiliser une combinaison de sous-ensembles de Glycyrrhiza Glabra, Artemisia, Hypericum Mysorensis, Tinnispora Cardiflora, Inula Racemosa,

Andrographis Paniculata et d'autres contenus dans Immunofree qui contient 15 ingrédients.

"La plupart des remèdes utilisés pour Covid-19 sont des médicaments antipaludiques et antiviraux réutilisés qui ne sont pas spécialement conçus pour ce nouveau virus qui se présente comme aucun virus ne l'a jamais fait. Nous avons la chance d'avoir obtenu l'approbation d'un remède très spécifique. montrant maintenant ces résultats surprenants au-delà de nos propres attentes. C'est une grande fierté pour l'Inde que nos sciences anciennes arrivent au premier plan avec ces nouvelles preuves empiriques et montrent l'importance de l'Ayurveda dans la pandémie », a déclaré le fondateur de Biogetica, Apurve Mehra.

«Les résultats de cette étude à ce jour sont surprenants et j'espère voir des gens du monde entier aidés par ce remède naturel aux multiples facettes, qui semble s'appliquer à tous ceux qui sont pré-COVID, COVID positifs et post-COVID. Nous approchons maintenant AYUSH et l'ICMR pour être répertorié comme le premier traitement à base de plantes du COVID en Inde, et nous attendons avec impatience le soutien du gouvernement pour voir cela aider les Indiens et l'Inde », a déclaré Huzaiifa Khorakiwala, fondatrice de la Fondation Wockhardt.

Tanweer Azam. Can Ayurvedic medicines cure COVID-19, clinical trial shows surprising results. 29 sept.2020

L'OMS EXPLIQUE POURQUOI L'AFRIQUE RESISTE A LA COVID-19

SADEG S, OUDDANE I ; CHARIF FZ

Six mois après le début de la pandémie sur le continent africain, l'organisation mondiale de la santé évoque les possibles raisons du faible taux d'infection sur le continent africain.

L'Afrique a été relativement épargnée par la pandémie de coronavirus et le nombre des infections est en baisse ces deux derniers mois. *"Depuis le 20 juillet, la région a connu une baisse soutenue des nouveaux cas de Covid-19"*, précise un communiqué de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Depuis le 14 février 2020, date à laquelle le premier cas de Covid-19 a été diagnostiqué en Egypte, plus de 1,4 million de personnes ont été contaminées sur un continent où aucun pays n'a été épargné.

"L'Afrique n'a pas connu une propagation exponentielle du Covid-19 comme beaucoup le craignaient au départ, a déclaré Matshidiso Moeti, la directrice régionale de l'OMS pour l'Afrique. Les décès attribués au Covid-19 sont également restés faibles." La maladie a causé la mort de plus de 35 000 personnes sur l'ensemble du continent. Un chiffre similaire au nombre de décès enregistrés par la seule Italie. Plusieurs hypothèses ont été avancées par l'agence onusienne pour expliquer le profil singulier de la pandémie en Afrique.

Les mesures prises par les Etats pour restreindre le mouvement des populations, le profil démographique et le mode de vie des Africains semblent avoir contribué à une évolution *"différente"* de l'épidémie.

Des mesures rapides et "drastiques"

Matshidiso Moeti a *rappelé* lors d'une conférence de presse, le 24 septembre 2020, que la rapidité de la réaction des pays pour contenir l'épidémie avait joué un rôle majeur. Dès mars 2020, les Etats *"ont pris très tôt des décisions très importantes et ont imposé des mesures drastiques"* pour limiter le déplacement des populations et les rassemblements. La directrice régionale souligne qu'elles sont d'autant plus louables qu'elles ont un lourd impact socio-économique. La réactivité des pays se conjugue avec d'autres facteurs.

Un continent plus "isolé"

A l'exception de quelques pays comme l'Afrique du Sud et ceux d'Afrique du Nord, *"l'Afrique est moins connectée au*

niveau international". Le continent s'est ainsi retrouvé finalement moins exposé. A cela s'ajoute la mobilité à l'intérieur des Etats qui est limitée par le niveau de développement des infrastructures de transport et des équipements. "Cela fait une différence en ce qui concerne l'intensité avec laquelle le virus va se propager dans un pays. Ce sont des facteurs qui doivent être pris en compte", a affirmé le Dr Moeti.

Une population jeune

"La pandémie s'est surtout manifestée dans une tranche d'âge plus jeune et a été plus prononcée dans quelques pays", souligne l'OMS. "La structure de la population fait une grande différence, insiste le Dr Moeti. Dans la plupart des pays africains, environ 3% de la population est âgée de plus de 65 ans."

La responsable du bureau Afrique de l'OMS explique que les pays qui ont enregistré les plus importants taux de mortalité sont ceux où la pyramide des âges présente d'autres caractéristiques. C'est le cas de l'Algérie, où les plus de 65 ans représentent 10% de la population, ou encore de l'Afrique du Sud où ce chiffre tourne "autour de 5%".

Quand les jeunes sont infectés, ils tombent moins gravement malades ou

meurent moins à cause de la maladie. Selon l'OMS, "environ 91% des cas d'infection par Covid-19 en Afrique subsaharienne concernent des personnes de moins de 60 ans, et plus de 80% des cas sont asymptomatiques".

Un autre mode de vie

Faisant un parallèle sur la situation des personnes âgées en Afrique et en Occident, le Dr Moeti a noté qu'elles vivent généralement avec leurs proches dans les sociétés africaines, contrairement aux pays occidentaux où elles sont regroupées dans des maisons de retraite. Des lieux qui sont devenus des foyers épidémiques.

Autre protection liée au mode de vie des Africains, le virus "ne se transmet pas très bien à l'extérieur et l'Afrique a une population importante qui est rurale et passe beaucoup de temps à l'extérieur", a indiqué Francisca Mutapi, professeure en santé mondiale, infection et immunité à l'Université d'Edimbourg (Royaume-Uni) lors de la conférence de presse de l'OMS.

Si des hypothèses tendent à se confirmer, les chercheurs continuent leurs enquêtes pour mieux cerner la dynamique du Covid-19 en Afrique. "Nous en apprenons un peu plus chaque jour", assure le Dr Moeti.

Comité de rédaction

- Dr. Ould Amar N
- Dr. Benbachir H.
- Dr. Tighazza N.
- Dr. Tifjenjar I.
- Dr. Chadli S.
- Dr. DerbaleFz.
- Dr. Belahcene S.
- Dr. Bentaouef H.
- Dr. Khaldi H.
- Dr. Ouddane I.
- Dr. Bouguedra H.
- Dr. Sadeg S.
- Dr. Ziar A.
- Dr. Bekhtaoui C.
- Dr. Amrani A.
- Dr. Amarni M.
- Dr. Mansour S.
- Dr. Smail A.
- Dr. Tachma A.
- Dr. Haouatti F.
- Dr. Charif.

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 domaines de la Pharmacologie : Pharmacologie Clinique, Pharmacovigilance, Pharmacologie épidémiologie, évaluation des médicaments pendant la grossesse et au cours de l'allaitement, interactions médicamenteuses, apport des nouveaux produits et actualités.

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

