



Vaccins et traitements de la pandémie à Coronavirus SARS-CoV-2 : évidences scientifiques, dangers et essais cliniques

Vaccines and treatments for the Coronavirus SARS-CoV-2 pandemic: scientific evidence, dangers, and clinical trials

Gauthier Kahunu Mesia^{1,2}, Trésor Muena
Mujobu Bodjick^{1,2}, Gaston Lutete Tona^{1,2}

Correspondance

Gauthier Kahunu Mesia

Courriel : mesia.kahunu@unikin.ac.cd

Summary

Since December 2019, an emerging disease due to Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and called coronavirus (COVID-19), has spread quickly around the world from Wuhan, China; leading to an ever-increasing number of confirmed cases and deaths. Unfortunately, to date no drug or vaccine has yet been approved or recommended universally; current therapies are essentially supportive or compassionate. Several options are being considered or under study, including vaccines, antibiotics (azithromycin), antiviral agents (lopinavir, ritonavir, ribavirin, arbidol), antiparasitic agents (chloroquin, hydroxychloroquin, ivermectin), immunomodulators and other molecules of the immune system (tocilizumab, interferons) and traditional medicine plants.

Keywords: clinical trials, COVID-19, pandemic, treatment, vaccines

Received: May 20th, 2020

Accepted: May 21th, 2020

1 Unité de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance (UPC-PV), Faculté de Médecine et Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo

2 Centre National de Pharmacovigilance en République Démocratique du Congo, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo

Résumé

Depuis décembre 2019, une maladie émergente à coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV) appelée coronavirus disease 2019 (COVID-19) s'est rapidement propagée dans le monde entier à partir de Wuhan en Chine, entraînant un nombre toujours plus élevé de cas confirmés et des décès. Malheureusement, à ce jour aucun médicament ou vaccin n'a encore été approuvé ou recommandé universellement, les thérapeutiques actuelles sont essentiellement de soutien ou compassionnelles. Plusieurs options sont envisagées ou en étude comprenant les vaccins, les antibiotiques (azithromycine), les agents antiviraux (lopinavir, ritonavir, Ribavirin, Arbidol), antiparasitaires (chloroquine, hydroxychloroquine, ivermectine), les immunomodulateurs et autres molécules du système immunitaire (Tocilizumab, interférons), les plantes de la médecine traditionnelle.

Mots-clés : essai clinique, COVID-19, pandémie, traitement, vaccins

Reçu le 20 mai 2020

Accepté le 21 mai 2020

Introduction

La maladie à coronavirus ou coronavirus disease 19 (COVID-19) ou est une maladie infectieuse émergente causée par le coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2). Très contagieux, la COVID-19 a surpris le monde entier par sa brutalité, sa soudaineté et la rapidité de son expansion (1). Inconnu avant le 31 décembre 2019 lorsqu'une grappe de cas de Pneumonie atypique est rapportée par les autorités sanitaires de la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, le nombre cas confirmés n'a cessé d'augmenter dépassant les millions et celui de décès les centaines de milliers dans tous les continents ; ces chiffres sont en constante augmentation. Le 30 janvier 2020 le Directeur Général de l'OMS suivant les recommandations du comité d'urgence l'a déclarée urgence de santé publique de portée internationale (USPPI), puis pandémie le 11 mars 2020 (2).

Actuellement, il n'existe aucun traitement approuvé ou universellement recommandé contre la COVID-19. Le présent article fait état des thérapeutiques actuelles ainsi que les études pour le développement des agents anti-SARS-CoV-2 avec un profil clinique et de toxicité connus.

Vaccins contre la COVID-19

L'humanité vient de commémorer le 40ème anniversaire de la déclaration officielle par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de l'éradication de la variole, c'était le 08 mai 1980, le dernier cas de survenue naturelle remontant à 1977 (3). La Variole demeure la seule maladie humaine éradiquée à ce jour et ce grâce aux vaccins, mieux grâce à la vaccination. L'impact de la vaccination sur la réduction de la mortalité et sur la croissance démographique est considéré comme supérieur à celui des antibiotiques et n'est dépassé que par l'hygiène et l'accès à l'eau potable mis ensemble (4). L'éradication de la variole a été l'aboutissement d'une collaboration inédite entre les 2 blocs ennemis en pleine guerre froide et elle est la preuve qu'avec l'unité nationale couplée à la solidarité internationale, l'humanité peut venir à bout de n'importe quel fléau.

L'histoire de la COVID-19 est allée rapidement, elle commence en décembre 2019 et déclarée pandémie le 11 mars 2020 mais déjà, la publication par les autorités chinoises de la séquence génétique du nouveau coronavirus SARS-Cov-2, le 11 janvier 2020, lance la course au développement d'un vaccin efficace et sans danger contre la COVID-19.

Deux stratégies de prophylaxie vaccinale occupent les chercheurs à travers le monde. La première consiste à l'utilisation nouvelle de vaccins déjà existants, notamment les vaccins vivants atténués que sont le Vaccin antituberculeux BCG (bacille de Calmette-Guérin) et le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO). Ces vaccins sont connus depuis quelques années pour stimuler l'immunité innée dite non spécifique ; ce qui protégerait contre les maladies virales dont les maladies respiratoires. A cela s'ajoute l'observation selon laquelle les pays sans politique universelle de vaccination

par le BCG (Italie, Pays-Bas, États-Unis) ont été plus gravement touchés que les pays ayant une politique universelle et de longue date en matière de BCG (5). Ces études écologiques, avec une force de la preuve loin d'être inébranlable, ont au moins permis de formuler une question de recherche. C'est ainsi que des études sur le BCG en prévention contre la COVID-19 ont été lancées au Pays-Bas, en Australie et en Afrique du Sud. Un essai clinique évaluant la protection du VPO contre la COVID-19 est en préparation aux USA.

La deuxième stratégie consiste à développer des vaccins nouveaux pour prévenir la COVID-19. Il y a à ce jour 157 candidats vaccins en développement, 146 en phase préclinique et 11 en différentes phases cliniques (6). Quatre approches sont utilisées par les équipes des chercheurs à l'échelle de la planète, il s'agit des virus vaccinaux (virus vivant atténué et virus inactivé), vaccins à vecteurs viraux (vecteur viral répliquant ou non), vaccins à base d'acides nucléiques (ADN ou ARN) et vaccins à base de protéines (protéines sous-unitaires et VLP, virus-like particles) (7-8). Les essais cliniques de ces candidats vaccins ont la particularité de se faire dans un contexte d'urgence sanitaire mondiale face à une maladie nouvelle sans moyens thérapeutiques et préventifs existants. C'est ainsi que 4 vaccins sont pour le moment à la phase couplée I et II rendue possible avec l'accord des autorités réglementaires de pays concernés et par le potentiel énorme que présentent ces candidats vaccins.

De son côté, l'OMS a rendu publique le « target product profile » des vaccins COVID-19, reprenant les caractéristiques (l'idéal et le minimum acceptable) que devront avoir les vaccins à utiliser dans un contexte d'épidémie et/ou sur des catégories de la population à risque (9). Il comprend l'indication, la contre-indication, la population cible, le rapport sécurité/réactogénicité, le niveau d'efficacité et nombre de doses. La mise au point de vaccins efficaces et sûrs est un point clef de la bataille contre la pandémie de COVID-19. Un problème de taille est la relative lenteur pour élaborer des vaccins, les produire à large échelle et engager des campagnes de vaccination massives. Un

délai de 12 à 18 mois minimum a souvent été avancé par l'OMS et les grands laboratoires pharmaceutiques. Mais certains experts estiment possible d'avoir un vaccin d'ici la fin 2020 (10).

Thérapeutiques contre la COVID-19

En attendant, la thérapeutique contre la COVID-19 est actuellement caractérisée par l'absence de remèdes éprouvés contre les formes graves de la maladie. Plus de 1000 études sont enregistrées dans les registres internationaux des essais cliniques que sont clinicaltrials.gov et le registre de l'OMS, International Clinical Trials Registry Platform (ICTPR). Parmi ces études, il y en a qui portent sur les médicaments contre la COVID-19 qui constituent pour l'essentiel la reconversion des molécules déjà existantes utilisées soient comme antiparasitaires soient comme antiviraux ou encore comme immunostimulants. De nombreux protocoles sont utilisés dans le monde et nous en retenons 3 à titre d'illustration : le protocole « Solidarity » de l'OMS, les options thérapeutiques en cours d'investigation aux USA et l'essai européen « Discovery » (11). Les molécules ou combinaisons thérapeutiques communes utilisées le plus souvent dans 3 études sont les suivantes : Remdesivir, Chloroquine/Hydroxychloroquine, Lopinavir + Ritonavir, Lopinavir + Ritonavir + Interféron. Plusieurs autres études portent notamment sur l'azithromycine, la Ribavirine, l'Arbidol, l'ivermectine, le Tocilizumab (12), ou encore la Chimio prophylaxie à la Chloroquine ou à l'Hydroxychloroquine chez les soignants en milieu hospitalier, l'évaluation comparative de la Chloroquine ou l'Hydroxychloroquine, la combinaison Lopinavir/Ritonavir et les antiviraux par rapport au Paracétamol (considéré comme « standard of care ») dans le traitement des cas bénins de COVID-19.

Dans cette situation d'urgence sanitaire et à l'absence des évidences sur l'efficacité des traitements anti-COVID-19 certifiée par l'OMS, plusieurs pays ont autorisé l'utilisation des quelques molécules à titre compassionnel avec toutes les exigences scientifiques et éthiques notamment en matière de risque. Ce sont les mêmes molécules précitées. Le Remdesivir, un antiviral développé sans succès durant l'épidémie

d'Ebola en 2014 puis en 2019 ; la combinaison de deux antiviraux le lopinavir/ritonavir utilisée contre le VIH/SIDA ; la chloroquine, un antipaludique abandonné depuis les années 2000 pour cause de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum*, il reste en prescription en rhumatologie ; on lui préfère son dérivé l'Hydroxychloroquine qui a une meilleure tolérance ; l'azithromycine, un antibiotique des voies respiratoires utilisé aussi en stomatologie et en oto-rhino-laryngologie. Ces molécules sont utilisées seules ou en associations ; avec les agents du système immunitaire comme le plasma des convalescents, l'interféron bêta et le Tocilizumab ; les compléments alimentaires souvent à base des plantes ayant un effet anti-oxydant ; le paracétamol, le zinc et la vitamine C. Le manque d'évidences sur leurs efficacités contre SARS-CoV-2 se traduit par une absence de consensus international sur le protocole de prise en charge médicamenteuse, qui diffère ainsi d'un pays à un autre (13).

L'activité *in vitro* contre SARS-CoV-2 de ces molécules a été démontrée et leurs mécanismes d'action ébauchés (14-19), leur efficacité *in vivo* chez l'homme reste cependant à établir par des études cliniques robustes (20-24). Leur utilisation peut donc s'accompagner des effets indésirables graves, le cas de Chloroquine/Hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir et Azithromycine dont la cardiotoxicité est établie et peut s'aggraver lorsqu'ils sont associés (25-28). Aussi certains pays ont-ils adopté un « standard of care » constitué essentiellement du paracétamol auquel on peut ajouter la vitamine C ou le Zinc pour les cas bénins, les molécules spécifiques étant réservées aux malades en détresse respiratoire et hospitalisés.

Il convient aussi de souligner que d'autres pays, la Chine en tête, soumettent certains produits issus des plantes dans la pharmacopée traditionnelle aux essais cliniques COVID-19 (29-30). Un peu partout dans le monde, on assiste à un recours au pouvoir miraculeux des plantes pour guérir ou se protéger de COVID-19. L'OMS a publié des directives pour apporter un peu d'éclairage et mettre fin à ces idées qui sont souvent fausses (31).

En Afrique, il se pose parfois un problème de perception erronée de la population qui considère que la médecine moderne rejette d'emblée toutes les initiatives venant de la médecine dite traditionnelle. Rappelons que de nombreux produits utilisés dans la médecine moderne ont été d'abord proposés empiriquement par la médecine traditionnelle avant d'être adoptés par la science moderne qui en a extrait le principe actif et standardisé sa production. La science moderne ne fait donc pas de favoritisme et repose sur une démarche rigoureuse qui ne laisse aucune place à l'imposture. Citons ici des initiatives louables du Burkina Faso qui coopère avec le Bénin pour conduire un essai clinique international dénommé Api-COVID-19. Cette étude vise à évaluer l'efficacité clinique et virologique d'un médicament à base de plantes nommé Apivirine chez les patients atteints de COVID-19 (32). Il va sans dire que des protocoles sont en gestation, pour évaluer l'efficacité de COVID-Organics (CVO), une potion à base de plantes qui serait composée à 62% d'*Artemisia annua*, présentée comme un remède à COVID-19, mise au point par l'Institut malgache de recherches appliquées (IMRA).

Conclusion

À ce jour, aucun traitement n'a encore été identifié avec succès contre le Coronavirus SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19. La recherche sur les thérapies et les vaccins potentiels constitue la priorité du monde scientifique mais le développement d'un médicament ou d'un vaccin peut prendre du temps. Dans ce contexte, les mesures de prévention restent de mise.

Conflit d'intérêt : Aucun

Contribution des auteurs

GMK et TBMM ont conçu et rédigé le manuscrit. GTK a corrigé et supervisé. Tous les auteurs ont relu et approuvé la version finale.

Références

1. OMS. Déclaration sur la deuxième réunion du comité d'urgence du règlement sanitaire international (2005) concernant la flambée de nouveau coronavirus 2019 (2019-nCov). Disponible sur <https://who.int/fr/news-room/30-01-2020>, consulté le 19 mai 2019.
2. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, Liu X, Qiu J, Sang Y, Wang Q, Yuen K, Zheng ZM SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020; **395** (10228): 949-50. doi: 10.1016/S0140-6736 (20) 30557-2.
3. WHO Final report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication, Geneva, December 1979. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39258>
4. Plotkin's Vaccines, 7th edition: Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein, Paul A. Offit, Kathryn M. Edwards 2018.
5. Aaron Miller, Mac Josh Reandelar, Kimberly Fasciglione, Violeta Roumenova, Yan Li, and Gonzalo H. Otazu. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.2004293> posted March 28, 2020.
6. COVID-19 vaccine development pipeline https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/, mise à jour du 11 Mai 2020.
7. Tung Thanh Le, Zacharias Andreadakis, Arun Kumar, Raúl Gómez Román, Stig Tollefsen, Melanie Saville and Stephen Mayhew. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews. Drug Discovery* 2020; **19**: 305-306.
8. Zhang N, Li C., Hu Y., Li K., Liang J., Wang L., et al., Current development of COVID-19 diagnostics, vaccines and therapeutics, *Microbes and Infection* 2020. Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.001> consulté le 17 mai 2020
9. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, Version 3 - 29 April 2020. Available on <https://who.int/docs/default-source/blue-print/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines.pdf>
10. Vaccins anti-Covid-19 : une centaine de projets en cours, dont une dizaine à l'essai. https://redon.maville.com/actu/actudet_-vaccins-anti-covid-19-une-centaine-de-projets-en-cours-dont-une-dizaine-a-l-essai_54135-4084668_actu.Htm mise à jour du 28 avril 2020 15:04
11. Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. <https://who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19->

- treatments, mise à jour du 19 May 2020 08:26:29 GMT
12. Haneen Amawi, Ghina'a I Abu Deiab, Alaa A A Aljabali, Kamal Dua, Murtaza M Tambuwala.. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, parthenogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. Therapeutic delivery. 12 May 2020, <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0035>
 13. COVID-19 et Chloroquine / hydroxychloroquine. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Québec, Qc : INESSS ; 2020. 41p.
 14. Andreani J, Le Bideau M, Dufлот I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M *et al.* *In vitro* testing of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows 2 synergistic effect. Available on <https://www.mediterranean-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Andreani-et-al.-Pre-print-V2.pdf> (page consultée le 30 mars 2020).
 15. 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. *Antivir Chem Chemother* 2006 ; **17** (5) : 275-284.
 16. Vincent MJ, Bergeron E, Benjann et S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal* 2005 ; **2** : 69.
 17. 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.* 2020 Mar 9; ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237
 18. 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* 2020 Mar; **30**(3): 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
 19. 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** (2): 1–15. PMID : 29511076
 20. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough. Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* 2020 ; **14** (1):72-73.
 21. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics* 2020 ; **14**(1) : 58-60.
 22. Gautret P(b), Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 105949 2020 Mar 20 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
 23. B. Cao, Y. Wang, D Wen, W Liu W, J Wang, G Fan G, *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7; **382**(19): 1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
 24. Joshua Geleris, M.D., Yifei Sun, Ph.D., Jonathan Platt, Ph.D., Jason Zucker, M.D., Matthew Baldwin, M.D., George Hripcsak *et al.* Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020, DOI : 10.1056/NEJMoa2012410.
 25. Robin E. Ferner, Jeffrey K. Aronson. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. Use of these drugs is premature and potentially harmful. *BMJ* 2020; **369** : m1432, doi: 10.1136/bmj.m1432 (Published 8 April 2020).
 26. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020 Mar 10. PMID : 32173110.
 27. Dan Zhou, Sheng-Ming Dai and Qiang Tong. COVID-19 : a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* doi:10.1093/jac/dkaa114.
 28. Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with experimental Covid 19 therapy Details_Web_2020_Mar20. Available on <https://www.covid19-druginteractions.org>.
 29. Luo, H., Tang, Q. L., Shang, Y. X., Liang, S. B., Yang, M., Robinson, N., & Liu, J. P. Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs. *Chinese journal of integrative medicine* 2020; **26** (4), 243–250. <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3192-6>
 30. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *BioScience Trends* 2020 ; **14** (1) : 64-68.
 31. WHO. www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters, consulté en ligne le 31 mars 2020.
 32. Coulibaly N. Face au coronavirus, le Burkina tenté par la chloroquine, publié le 29 mars 2020. Jeune Afrique. Disponible sur <https://www.jeuneafrique.com/918042/societe/face-au-coronavirus-le-burkina-tente-par-la-chloroquine/>