

Traitement symptomatique et étiologique de la COVID-19

Dr Paul LE TURNIER

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU Nantes



Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- **Intérêts financiers : néant**
- **Liens durables ou permanents : néant**
- **Interventions ponctuelles : néant**
- **Intérêts indirects : néant**

[Recommandations](#) >[Antibiotiques](#) >[Sociétés partenaires](#) >[Actualités](#) ▾[Offres d'emploi](#)[Actualités](#)[Alertes](#)

COVID-19: actualités mises à jour

Dimanche 28 Février 2021

Mise à jour le 28.02.21
(page créée le 17.01.2020, actualisée 1x/semaine minimum)

Documents et sources

Ajout du 28.02.21

- HCSP [Covid-19 : recommandations thérapeutiques \(actualisation du 28/01/2021\)](#) 27.02.21
 - Bravo aux experts du HCSP qui fournissent un travail énorme depuis plus d'un an.
 - Pas bravo à leur tutelle qui mets un temps incompréhensible et scandaleux à publier leurs avis. Cet avis a été rendu il y a un mois, le 28.01, et n'est publié que maintenant. Allo, le ministère, vous savez qu'on est en urgence sanitaire ?
- ANSM [Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19](#) 26.02.21
- Reacting: [revue de la littérature de papiers acceptés](#) - (Maj au 25.02.21)

Ajout du 25.02.21

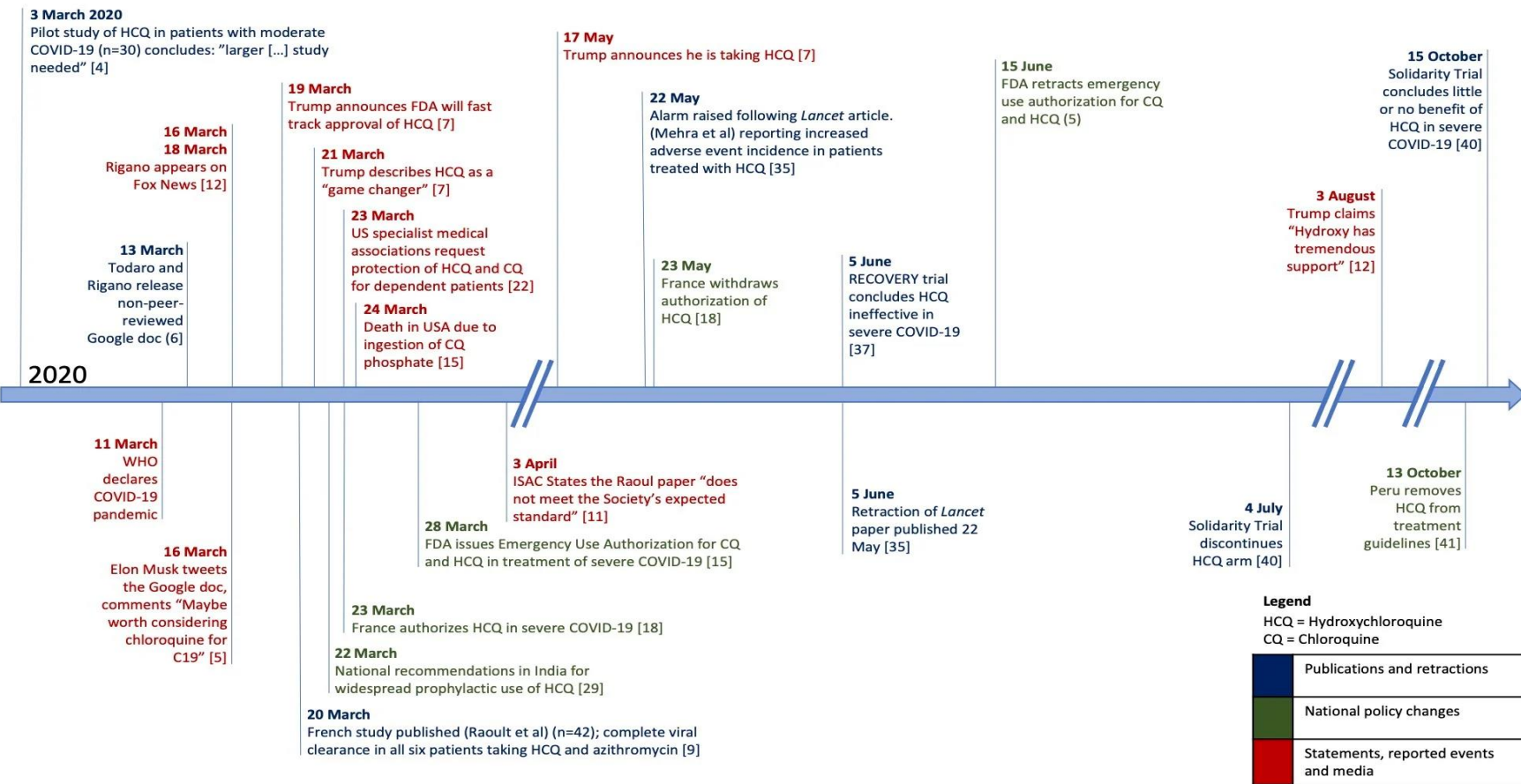
SOURCES

- www.infectiologie.com
- www.hcsp.fr
- www.ansm.fr
- www.has.fr

Pour se mettre
d'accord

- **Outcomes d'intérêt : Charge virale, Réa, Mortalité a J28, Mortalité à J60/sortie**
- *Primum non nocere*
- **Faire n'est pas forcément bien faire**
- **Seul le temps tranchera**

<https://doi.org/10.1002/14651858.ED000151>

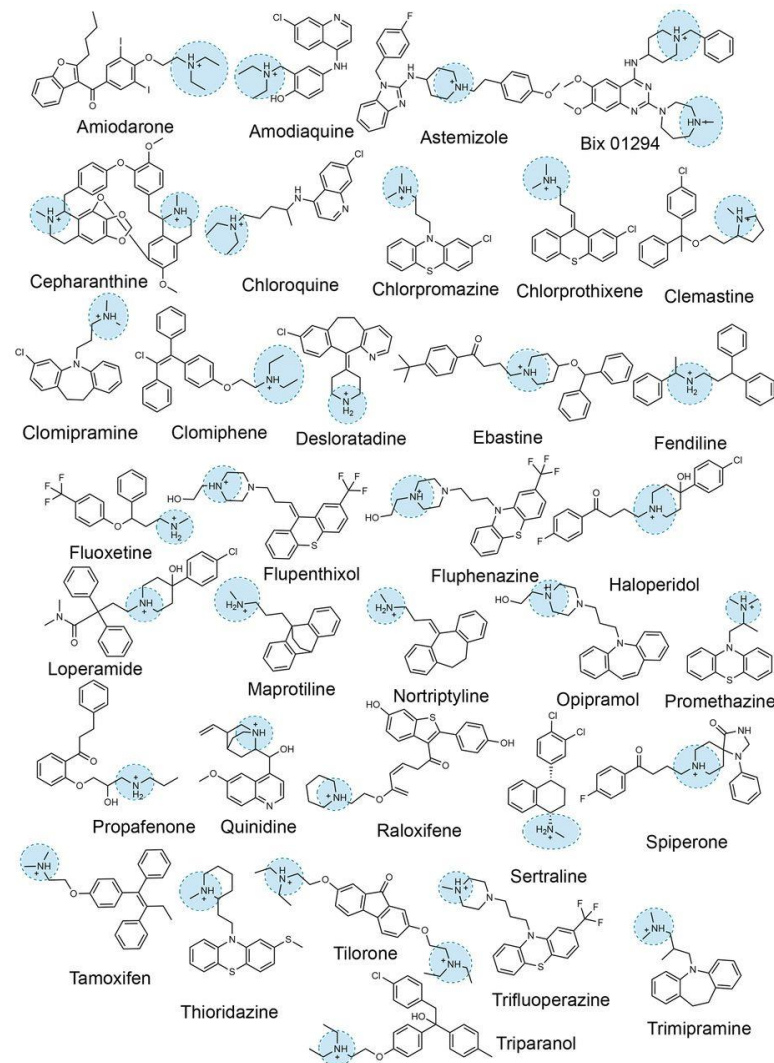


COVID-19 = 117,327
 SARS-CoV-2 = 71,281
 SARS CoV = 43,015
 MERS-CoV = 4,215



Scientists, politician and media organizations share a responsibility to combat 'fake news' and to promote rational discourse, access to reliable information, and discussion of uncertainties. This will help to ensure the credibility of the scientific community and, most importantly, benefit individual and population health.

Savoir ce qu'on
fait et pourquoi...



De nombreuses pistes issues d'anciennes molécules ont un effet antiviral via la phospholipidose, un trouble du stockage des phospholipides qui peut être induit par des médicaments amphiphiles cationiques..

Ce qu'il ne faut
vraiment plus
faire...

- HCQ/CQ
- IVM (à visée antivirale)
- Vitamines C, D
- AINS
- Aspirine
- Lopinavir/r, Darunavir/r
- Zinc, Selenium
- AZM
- Antibiothérapie systématique
- Bamlanivimab
- ...

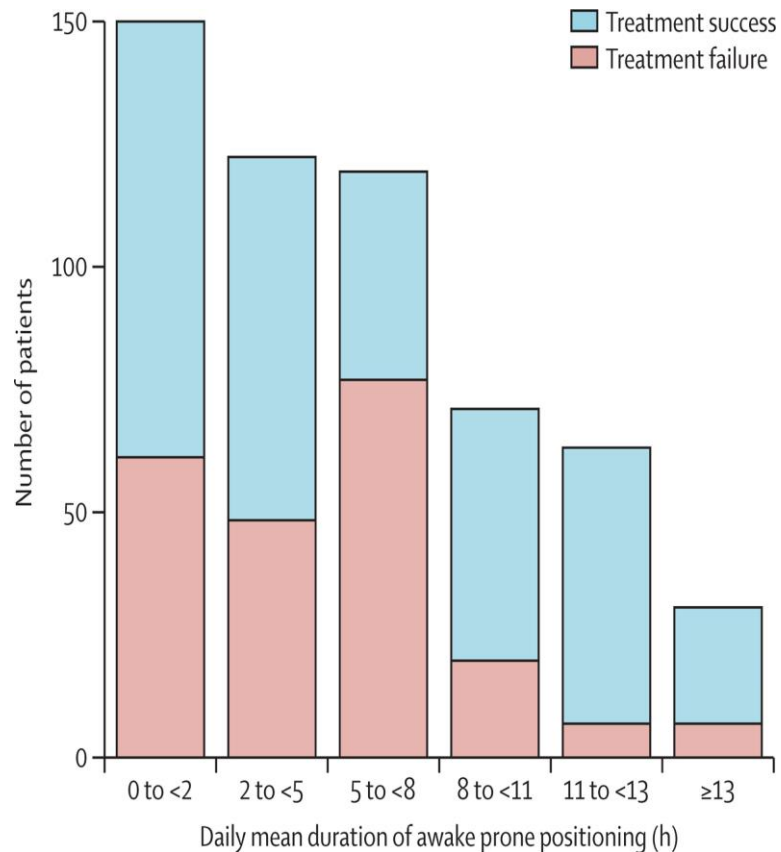
Ce qu'il faut vraiment faire

O2

Corticoïdes

Anticoagulation préventive

Oxygénothérapie



- **Surveillance clinique**
 - **Fréquence de surveillance des constantes**
 - FC, FR, SpO₂, T°, PA toutes les 6 heures
 - **Quand instaurer l'O₂**
 - Si saturation <95% et/ou dyspnée
 - **Est-ce qu'on surveille les GDS ?**
 - Un GDS à la prise en charge initiale d'entrée peut se justifier pour connaître l'état respiratoire à T0.
 - Pas de contrôle systématique à l'admission en hospitalisation, la SpO₂ suffit.
 - Contrôle du GDS si désaturation, signes de lutte, ou signes cliniques d'hypercapnie (agitation, sueurs, somnolence, hypopnée)
 - **Sevrage en O₂**
 - Si saturation >98% et FR < 20/min baisser de 1 litre et reconstrôler 30 minutes après
- Si absence de dyspnée, FR < 20/min et SpO₂ >98% (hors pathologie chronique respiratoire) sous 1 Litre/min, à 2 tours infirmiers successifs, arrêt de l'O₂

Corticoïdes systémiques

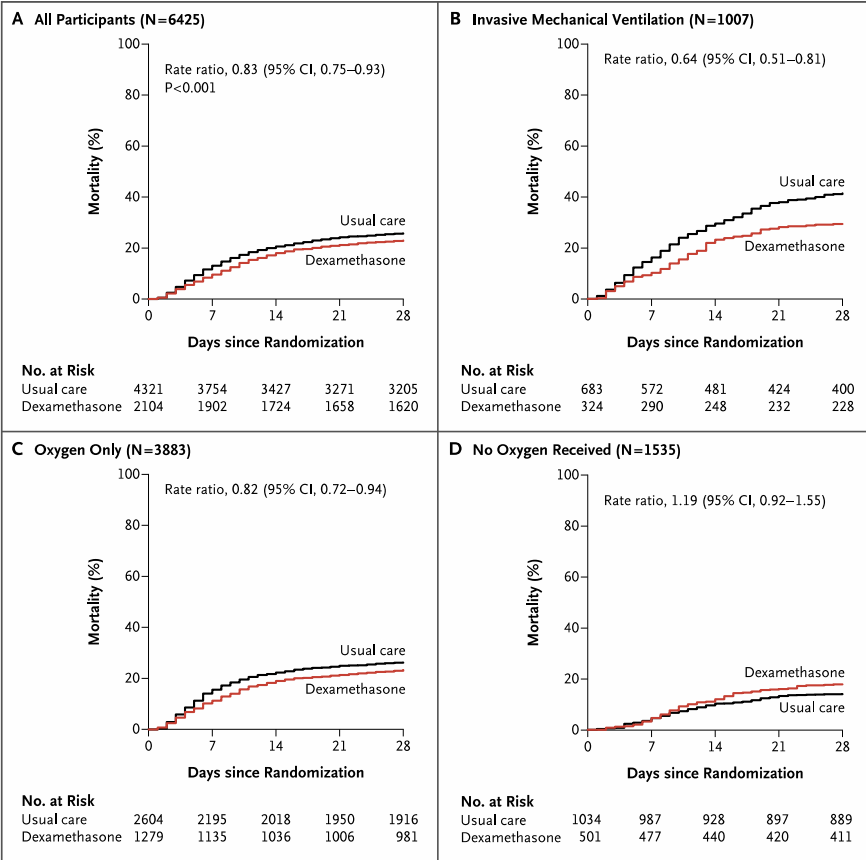
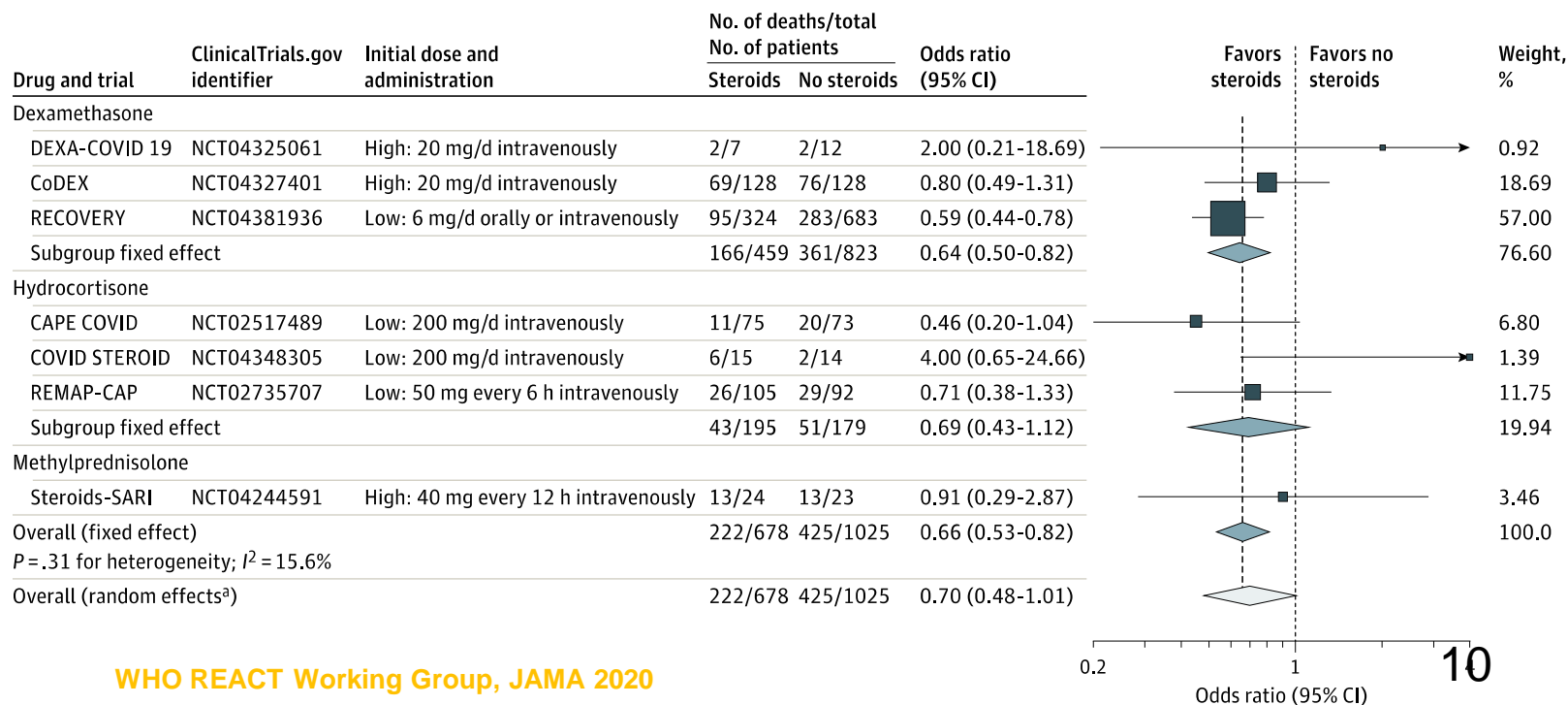
Dia Paul Loubet

Recovery Collaborative Group, NEJM 2021

• Meta-Analyse

- 7 essais, 1700 patients, CTC vs Placebo, mortalité à J28

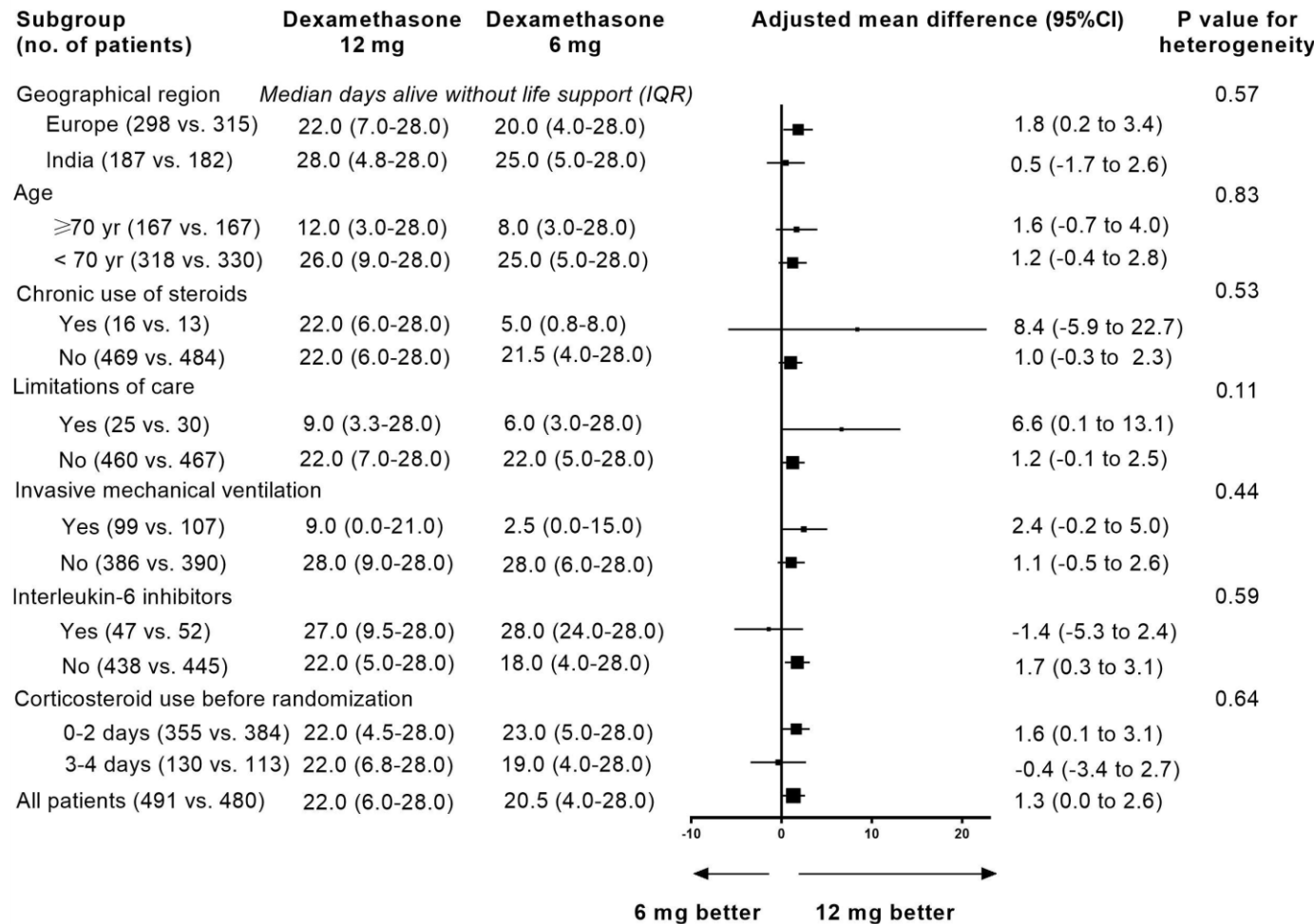
Figure 2. Association Between Corticosteroids and 28-Day All-Cause Mortality in Each Trial, Overall, and According to Corticosteroid Drug



RECOVERY

Corticoïdes systémiques

- RCT, double aveugle, Europe/Inde, 982 patients
- 10 l/min ou VM
- 10j DXM 6mg vs 12 mg
- Survie sans support à J28



The background features a series of concentric, overlapping circles in light gray and white, some solid and some dashed, creating a dynamic, wave-like pattern.

Ce qu'on peut discuter
Traitement spécifiques

Antiviraux

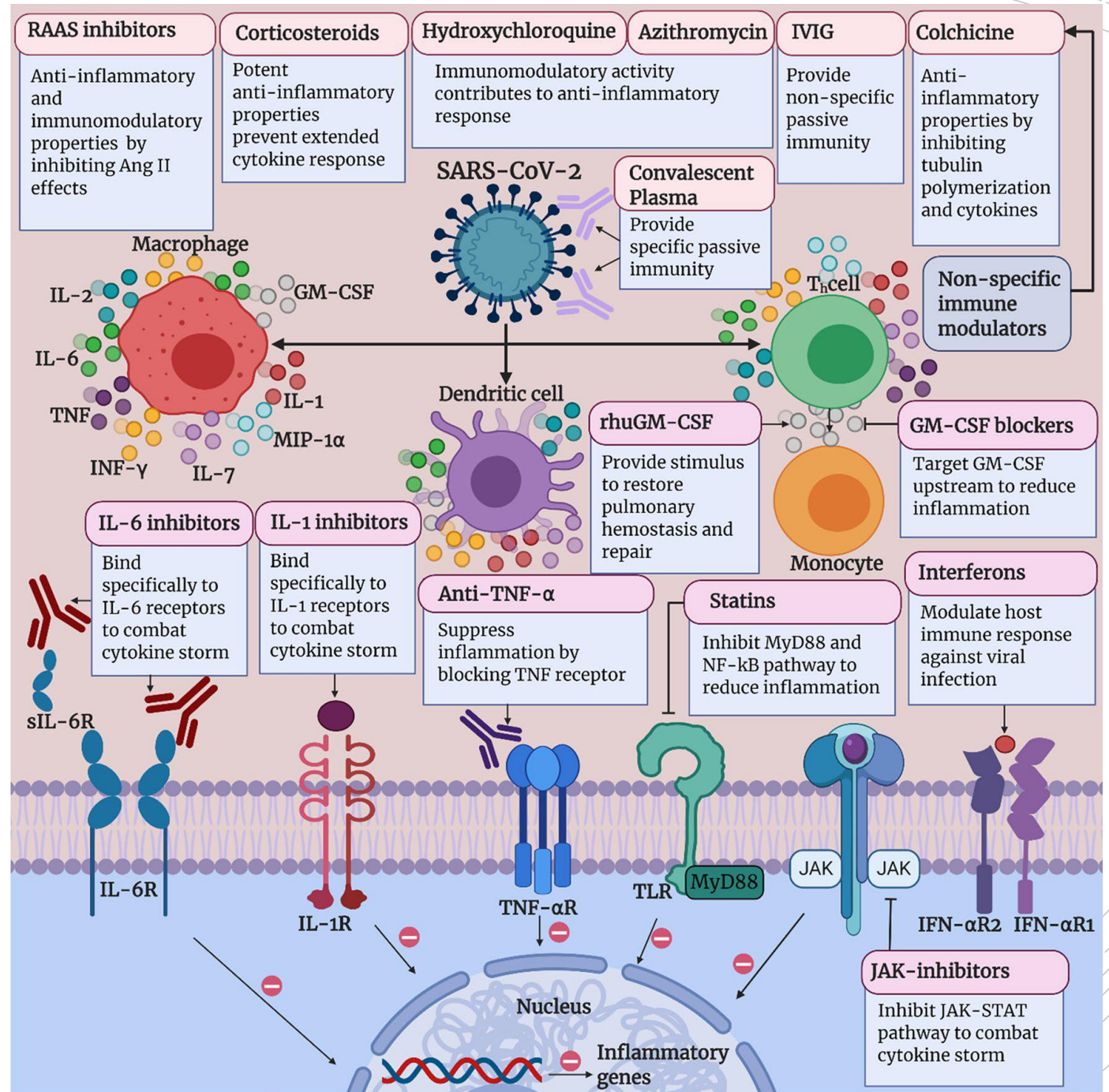
Immunomodulateurs

Antiviraux

Remdesivir
 Plasma convalescents
 Ac Monoclonaux

Immunomodulateurs

Anti-IL6
 Anti-IL1
 Inhibiteur JAK



Remdesivir (analogue nucleosidique)

Dia Paul Loubet

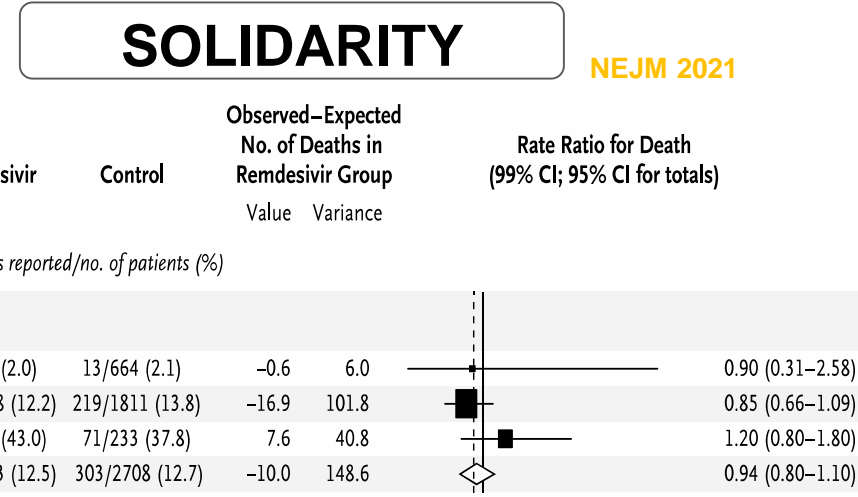
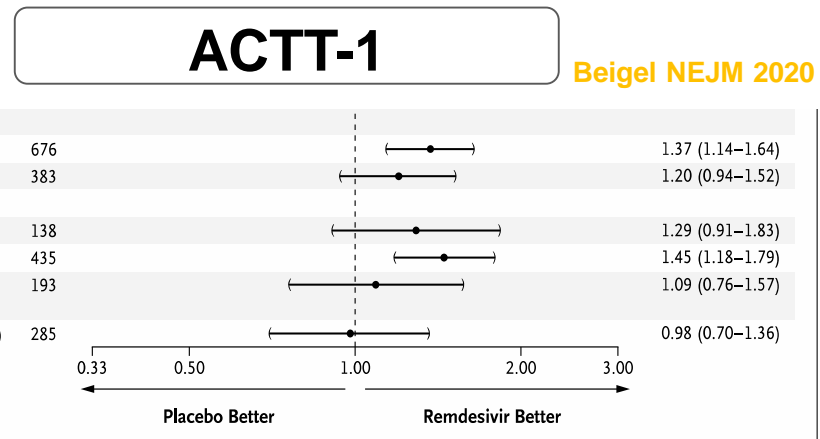


Figure 3. Time to Recovery According to Subgroup.

CJS: Mortalité
Patient sous O2 HR 0.30 (0.14-0.64)

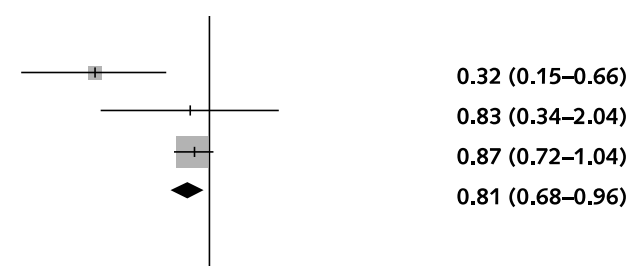
Meta-Analyse

Supplemental oxygen and not ventilated at baseline

Beigel et al [ACTT-1], 2020 (5)	Placebo	9	232	25	203
Wang et al, 2020 (13)	Placebo	11	129	7	68
Pan et al [Solidarity], 2020 (4)	Usual care	192	1828	219	1811
Fixed-effects model		212	2189	251	2082

Heterogeneity: $I^2 = 71\%$

Kaka Ann Inter Med 2021



CJS: Evolution vers VM/ECMO
HR 0.7 (0.6-0.9)



Remdesivir

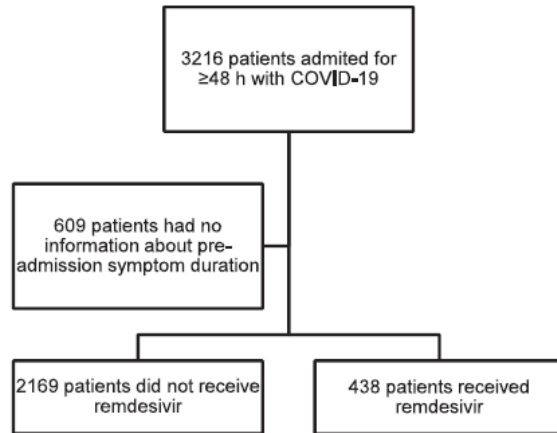


Figure 1. Flowchart of the population selected for the analysis.

Table 2. Independent predictors associated with 30 day mortality

Variable	OR (95% CI)	P
Age >66 years	8.763 (5.232–14.676)	0.001
Chronic renal failure	2.442 (1.622–3.677)	0.001
Pre-admission duration of symptoms		
>6 days	1	–
4–6 days	1.588 (1.042–2.422)	0.031
≤3 days	2.587 (1.722–3.887)	0.001
Oxygen saturation ≤94%	1.631 (1.108–2.398)	0.013
Respiratory rate >21 bpm	3.068 (2.080–4.525)	0.001
Mechanical ventilation	1.820 (1.170–2.829)	0.008
Creatinine >0.92 mg/dL	1.803 (1.208–2.693)	0.004
Lymphocyte count ≤800 cells/mm ³	1.650 (1.156–2.358)	0.006
C-reactive protein >7.52 mg/dL	1.956 (1.353–2.828)	0.001
Remdesivir	0.382 (0.218–0.671)	0.001

Fev 2020 – fev 2021

Rétrospectif, Monocentrique, prise en charge standardisée

Score de propension

Bénéfice sur la mortalité si administration précoce?

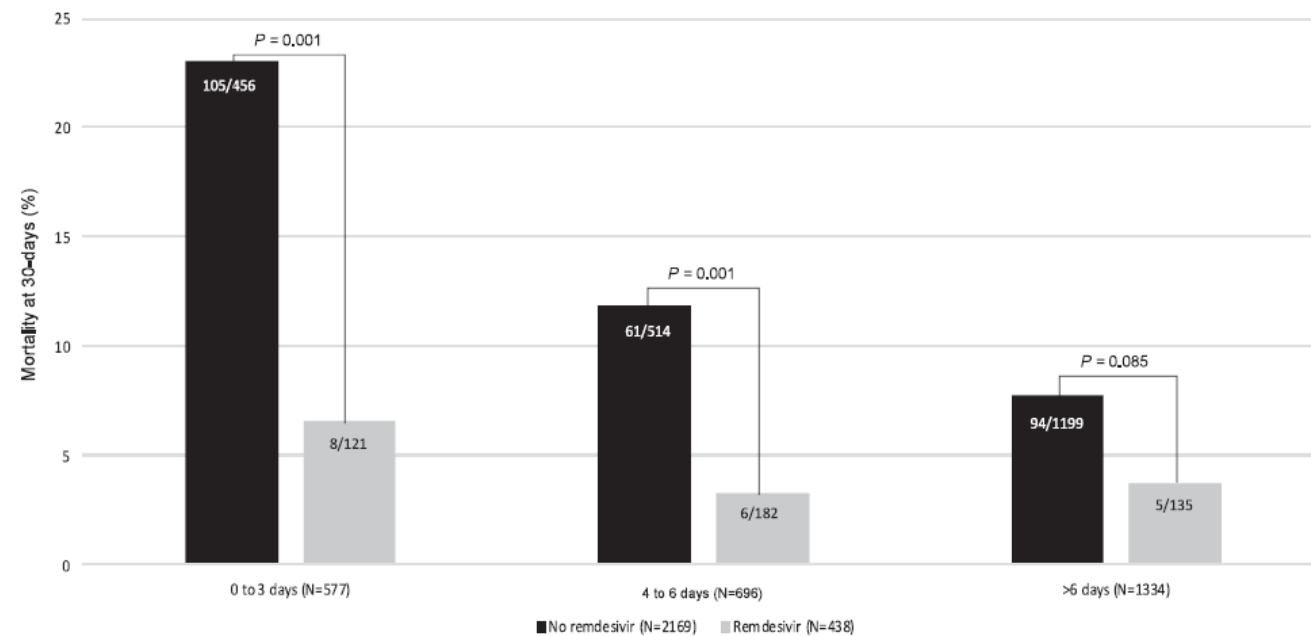


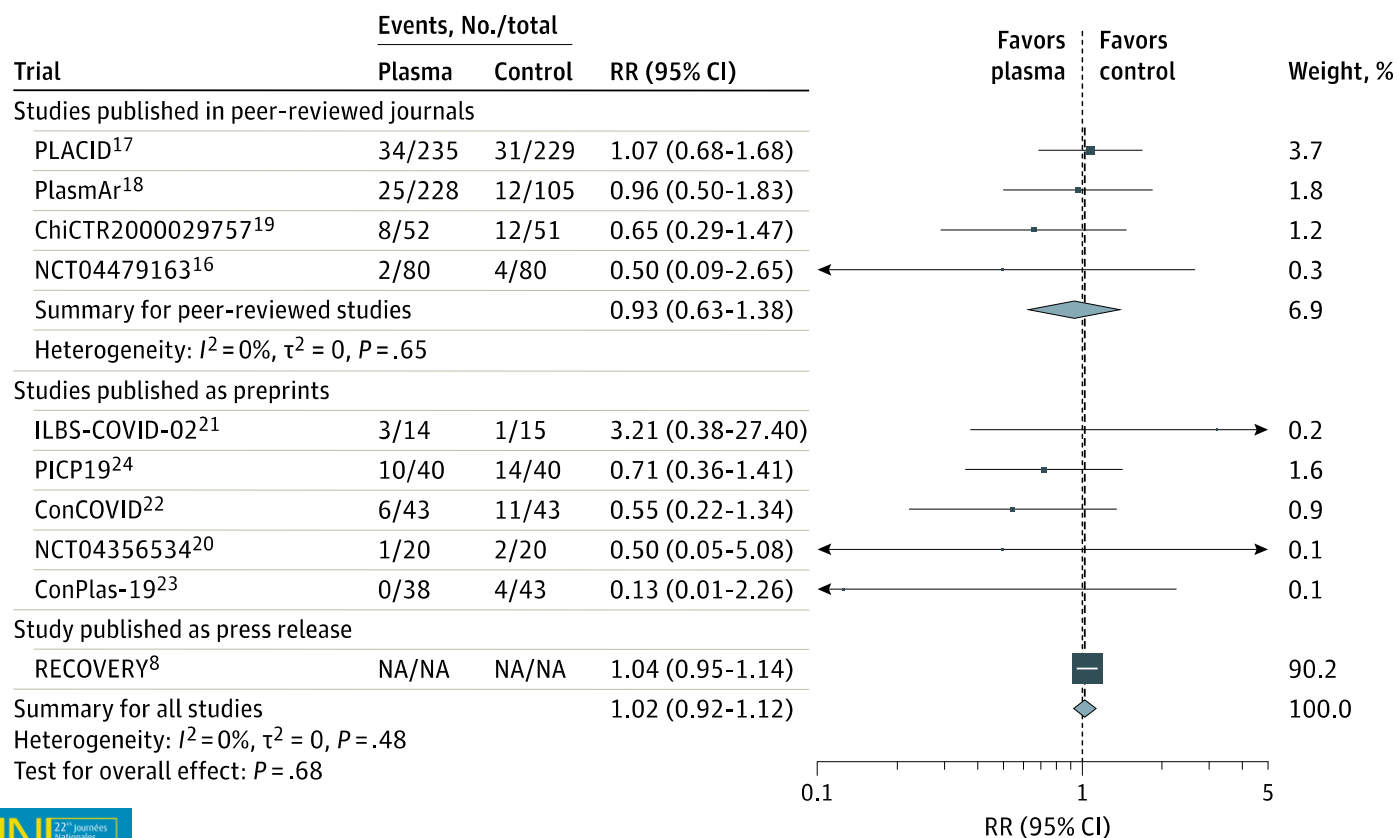
Figure 2. Mortality rate at 30 days by remdesivir treatment and the pre-test duration of symptoms (proportion comparisons using χ^2 test).

Plasma de convalescents

Adapté de
Paul Loubet

• Meta-analyse, 10 RCTs, mortalité J15-30

A All-cause mortality



Janiaud, JAMA 2021

11 558 patients

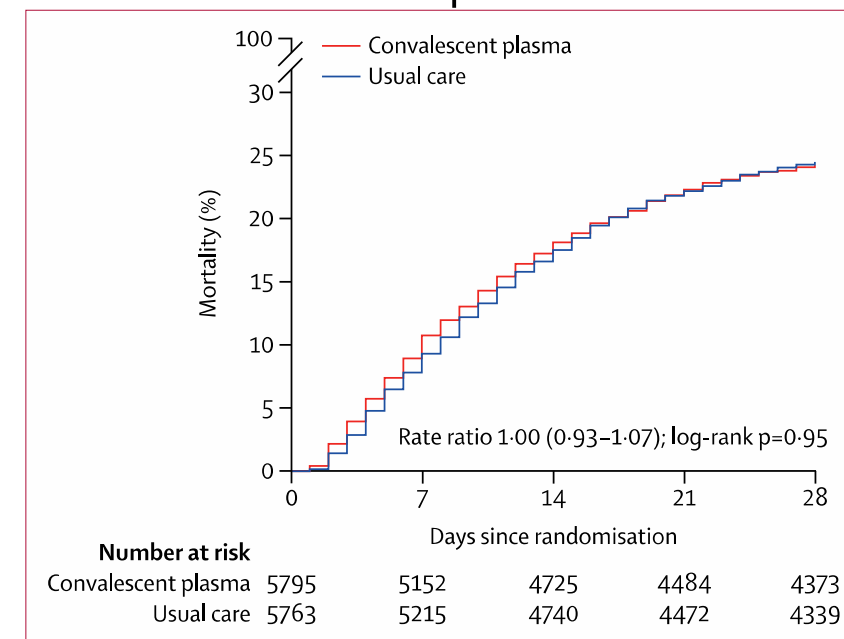
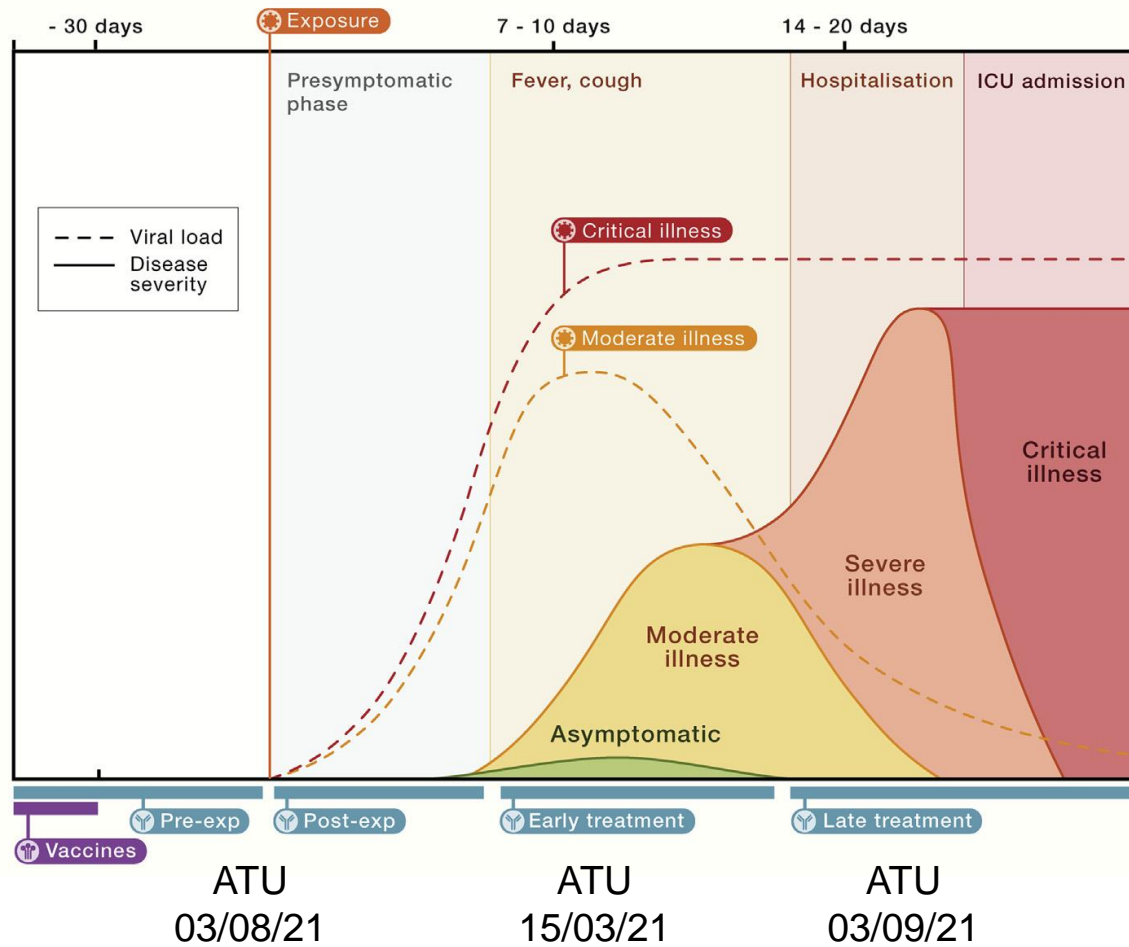


Figure 2: Effect of allocation to convalescent plasma on 28-day mortality

Recovery Collaborative Group, Lancet 2021

Intérêt plutôt dans population spécifique?
Patients immunodéprimés, sujets âgés,
déplétion lymphocytes B

Anticorps monoclonaux



Bamlanivimab

ACTIV-3 Study Group, NEJM 2021

ORIGINAL ARTICLE

A Neutralizing Monoclonal Antibody
for Hospitalized Patients with Covid-19

Arrêt prématuré

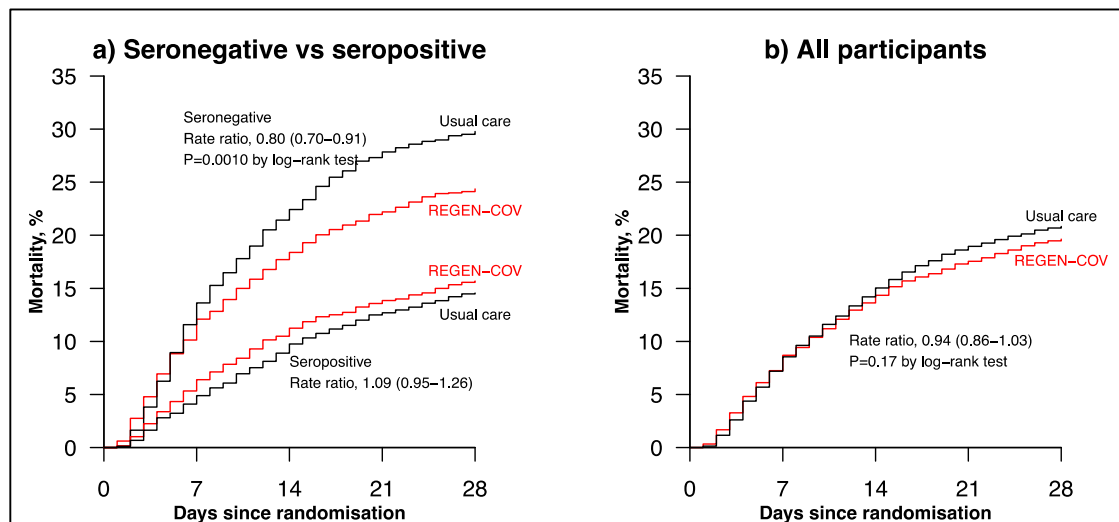
Corti, Cell 2021

Anticorps monoclonaux : Casirivimab + Indevimab

RECOVERY Trial (UK)

- 9 785 patients, RONAPREVE (8g) + SOC vs SOC (1:1), mortalité à J28 chez les séro – puis globale

- 54% Séro +, 32% séro -, 14% inconnu
- 6% VM, 24% VNI, 62% O₂, 8% pas O₂
- Médiane début symptômes 9j (6-12)



Outcome, subgroup	REGEN-COV	Usual care	RR (95% CI)
Death within 28 days ($\chi^2=10.1$; p=0.001)			
Seronegative	396/1633 (24%)	451/1520 (30%)	0.80 (0.70–0.91)
Seropositive	411/2636 (16%)	383/2636 (15%)	1.09 (0.95–1.26)
Unknown	137/570 (24%)	192/790 (24%)	0.98 (0.78–1.22)
All participants	944/4839 (20%)	1026/4946 (21%)	0.94 (0.86–1.03)
Discharge alive from hospital ($\chi^2=16.6$; p<0.001)			
Seronegative	1046/1633 (64%)	878/1520 (58%)	1.19 (1.08–1.30)
Seropositive	1970/2636 (75%)	2031/2636 (77%)	0.94 (0.88–1.00)
Unknown	359/570 (63%)	504/790 (64%)	0.96 (0.83–1.10)
All participants	3375/4839 (70%)	3413/4946 (69%)	1.01 (0.97–1.07)
Invasive mechanical ventilation or death ($\chi^2=12.0$; p<0.001)			
Seronegative	487/1599 (30%)	542/1484 (37%)	0.83 (0.75–0.92)
Seropositive	456/2449 (19%)	415/2450 (17%)	1.10 (0.97–1.24)
Unknown	146/508 (29%)	194/708 (27%)	1.05 (0.87–1.26)
All not on invasive mechanical ventilation at randomisation	1089/4556 (24%)	1151/4642 (25%)	0.96 (0.90–1.04)

**Mortalité J28 Séro –
30% vs 24%**

Synthèse – Antiviraux chez patients sous O2

- **Remdesivir**
 - Si O₂, intérêt si précocité? Inclus dans recommandations Etats Unis
- **Plasma convalescent**
 - Pas d'effet global
 - Déficit Immunitaire (immunité B)
- **mABs**
 - Uniquement chez les séro nég
 - Attente plus de données

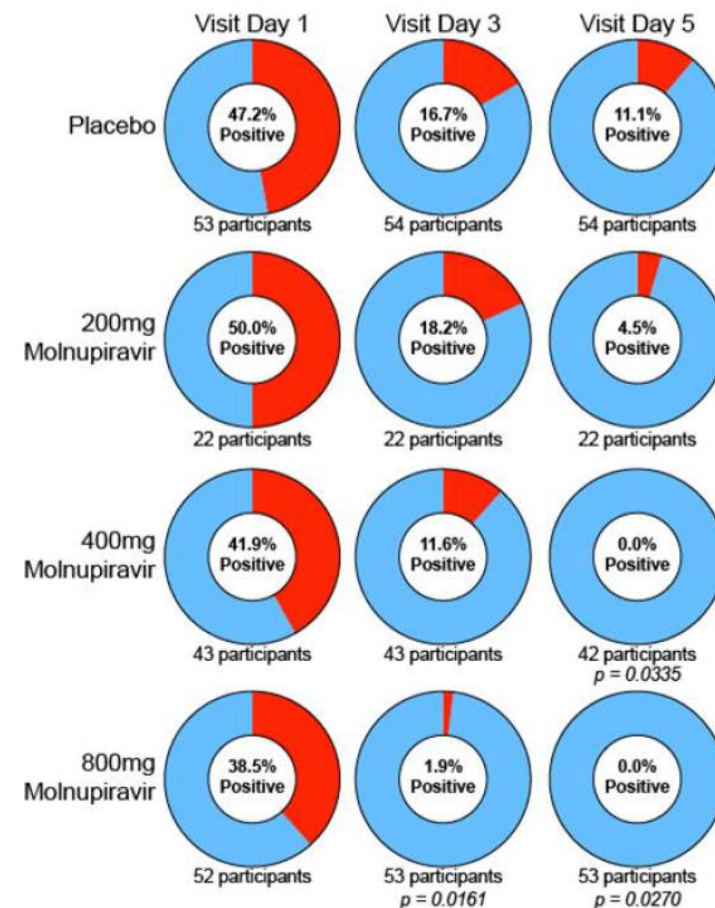
Perspectives

- **Autres Ac monoclonaux**
 - AZD 7442 (Discovery 2.0, EU Response, ACTIV3, NIH)
- **Anticorps polyclonaux (XAV-19, Résultats phase 2 POLYCOR)** (Gaborit, Trials 2021)
- **Antiviraux direct**
 - Molnupiravir (MK 4482, analogue nucléotidique, voie orale)
 - résultats phase 2a, patients ambulatoires clairance virale plus rapide, négativation PCR tous les patients traités à J5 (Fischer, MedRxiv 2021).
 - Essai phase 2/3 à venir patients hospitalisés avec O2 simple, USA (NCT04575584)
 - AT-527/RO7496998 (analogue nucléotidique). Phase 2 : Réduction charge virale patients hospitalisés
 - Inhibiteurs protéases (PF 07304814 et PF 07321332)



Actualités – molnupiravir patients ambulatoires

- Essai MOVE-OUT (MK 4482-002), 170 sites
 - COVID19 légère/modérée NON hospitalisée
 - DDS \leq 5 jours, \geq 1 FdR de mauvaise évolution
 - Traitement 800 mg bid 5 j vs placebo
 - CJP: hospitalisation ou décès à J29
 - Molnupiravir 7.3% (28/385)
 - Placebo 14.1% (53/377); $p=0.0012$.
 - Efficacité variants μ , β , γ .
 - Profil de tolérance favorable
 - > Arrêt prématuré / demande d'autorisation urgente
- Etude en cours sous O2



Culture virale + / Culture virale -

Fischer *et al.*

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21258639>

Immunomodulateurs

Corticoides, Anti-IL1, Anti-IL6, Inhib JAK

Anti-IL6

• Meta-Analyse

- 27 essais, 10 930 patients (4299 Tocilizumab, 2073 Sarilumab vs placebo ou SOC), mortalité à J28

Mortalité J28
23%

Anti-IL6 OR 0.86 (IC95% 0.79-0.95)
Tocilizumab OR 0.83 (IC95% 0.74-0.92)
Sarilumab OR 1.08 (IC 95% 0.86-1.36)

Subgroup	All anti-IL-6 agents		I ² , %	OR (95% CI)
	Anti-IL-6	Control		
28-d mortality				
Respiratory support at randomization				
Oxygen flow rate ≤15 L/min	277/2246	283/1708	0	0.81 (0.67-0.98)
Noninvasive ventilation	588/2209	544/1655	8	0.83 (0.72-0.96)
IMV or ECMO	496/1289	305/728	0	0.95 (0.78-1.16)

Outcome and treatment	I ² , %	No. of events/total patients		Odds ratio (95% CI)	Favors anti-IL-6	Favors control
		Control	Anti-IL-6			
28-d mortality						
All anti-IL-6						
No corticosteroid use	0	293/1280	537/2357	1.09 (0.91-1.30)		
Corticosteroid use	0	838/2848	827/3468	0.78 (0.69-0.88)		
Tocilizumab						
No corticosteroid use	0	211/898	254/1192	1.06 (0.85-1.33)		
Corticosteroid use	0	793/2585	693/2815	0.77 (0.68-0.87)		
Sarilumab						
No corticosteroid use	0	83/384	283/1134	1.18 (0.88-1.58)		
Corticosteroid use	0	48/281	124/607	0.92 (0.61-1.38)		
Progression to IMV, ECMO, or death at 28 d						
All anti-IL-6						
No corticosteroid use	0	308/1004	399/1541	0.96 (0.79-1.17)		
Corticosteroid use	0	893/2496	822/2986	0.71 (0.63-0.80)		
Tocilizumab						
No corticosteroid use	0	250/791	266/1016	0.95 (0.76-1.20)		
Corticosteroid use	0	859/2283	729/2518	0.69 (0.61-0.78)		
Sarilumab						

absence de sur risque infectieux sous anti IL6

Outcome and treatment	I ² , %	Control	Anti-IL-6	Odds ratio (95% CI)
All anti-IL-6				
No corticosteroid use	3	165/758	434/1820	0.92 (0.74-1.15)
Corticosteroid use	0	160/798	310/1378	1.04 (0.82-1.31)
Tocilizumab				

Anti-IL1

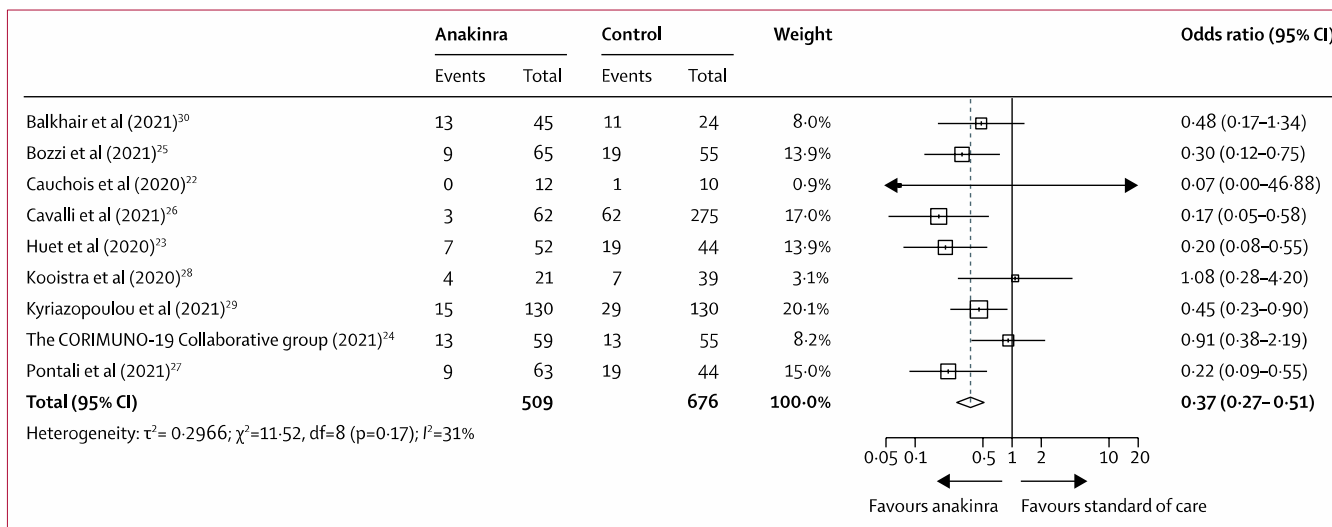
- Anakinra : Pas de nouveauté
- Meta-Analyses
 - 1 185 patients, 9 études
 - (8 études observationnelles, 1 essai), mortalité

Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial



The CORIMUNO-19 Collaborative group*†

Lancet Respir Med 2021



Effet sur la mortalité
Uniquement si

CRP > 100 mg/L

Pas association à DXM

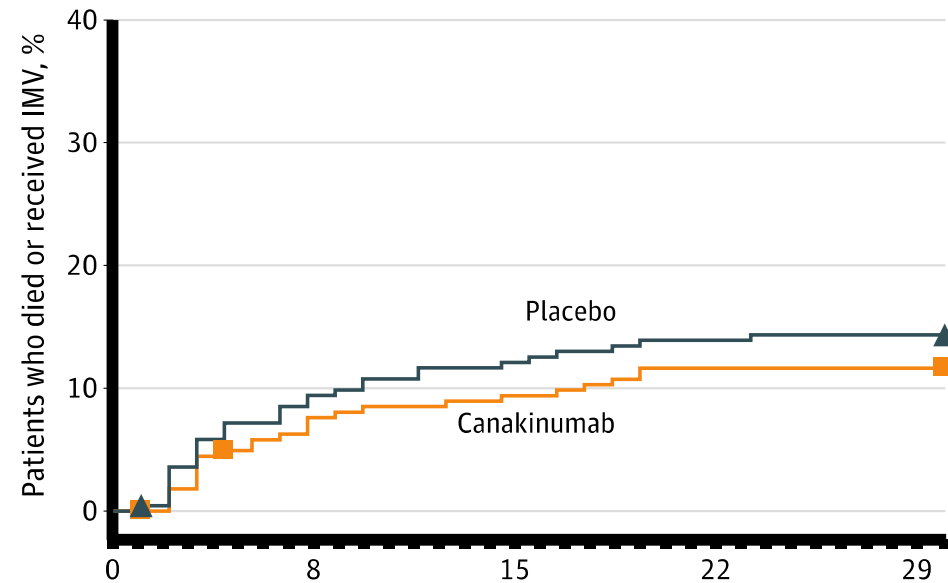
aOR 0.23 (0.12-0.4) vs 0.72 (0.37-1.41)

Anti-IL1

- Canakimumab
- RCT, double aveugle, Canada, 454 patients
- Canakimumab dose unique IV + SOC vs SOC + Placebo
- 70% O₂ simple
- Survie sans VM à J29

89% Canakimumab
86% Placebo
OR 1.4 (0.8-2.5)

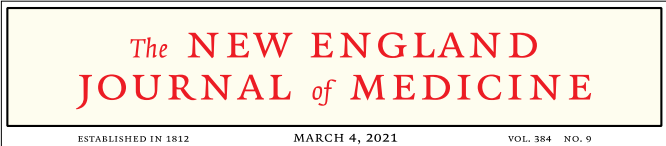
A Use of IMV or death



No. at risk					
Canakinumab	227	205	202	197	197
Placebo	227	201	195	192	191

Inhibiteurs de JAK

- **Baricitinib (JAK 1&2)**
- COV-BARRIER, RCT, double aveugle, 1 525 patients (1:1)
- Baricitinib 4mg/j + SOC vs SOC + Placebo, 14j, Aggravation à J28
 - OS4 12%, OS5 63%, OS6 24%

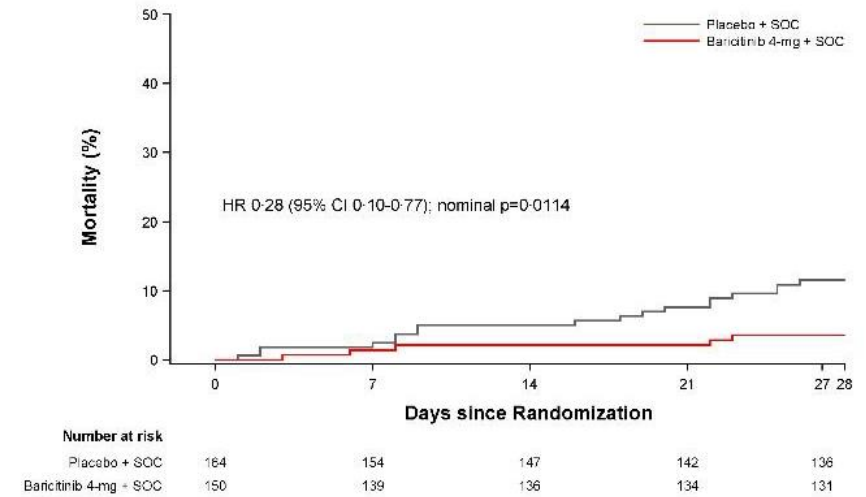
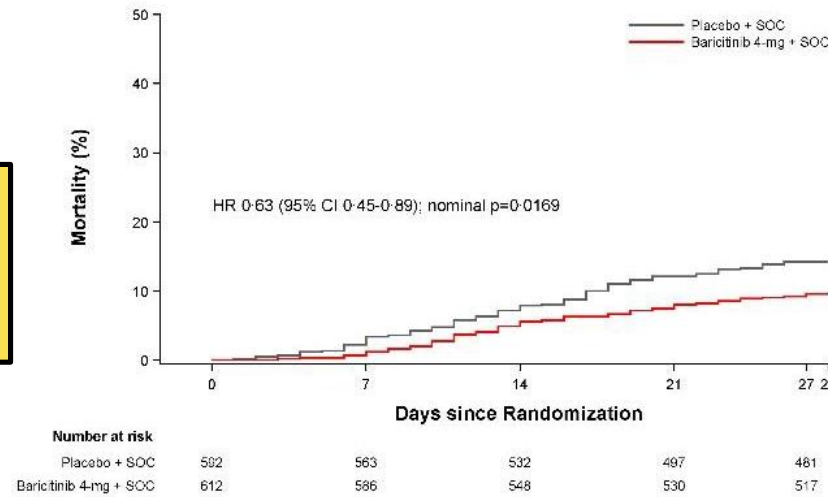


Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19

Kalil, NEJM 2021

Mortalité J28 (CJS)

Progression à J28
28% Baricitinib vs 31% Placebo
OR 0.85 (IC95% 0.67-1.08)



H Distribution of participants in each NIAID-OS over time

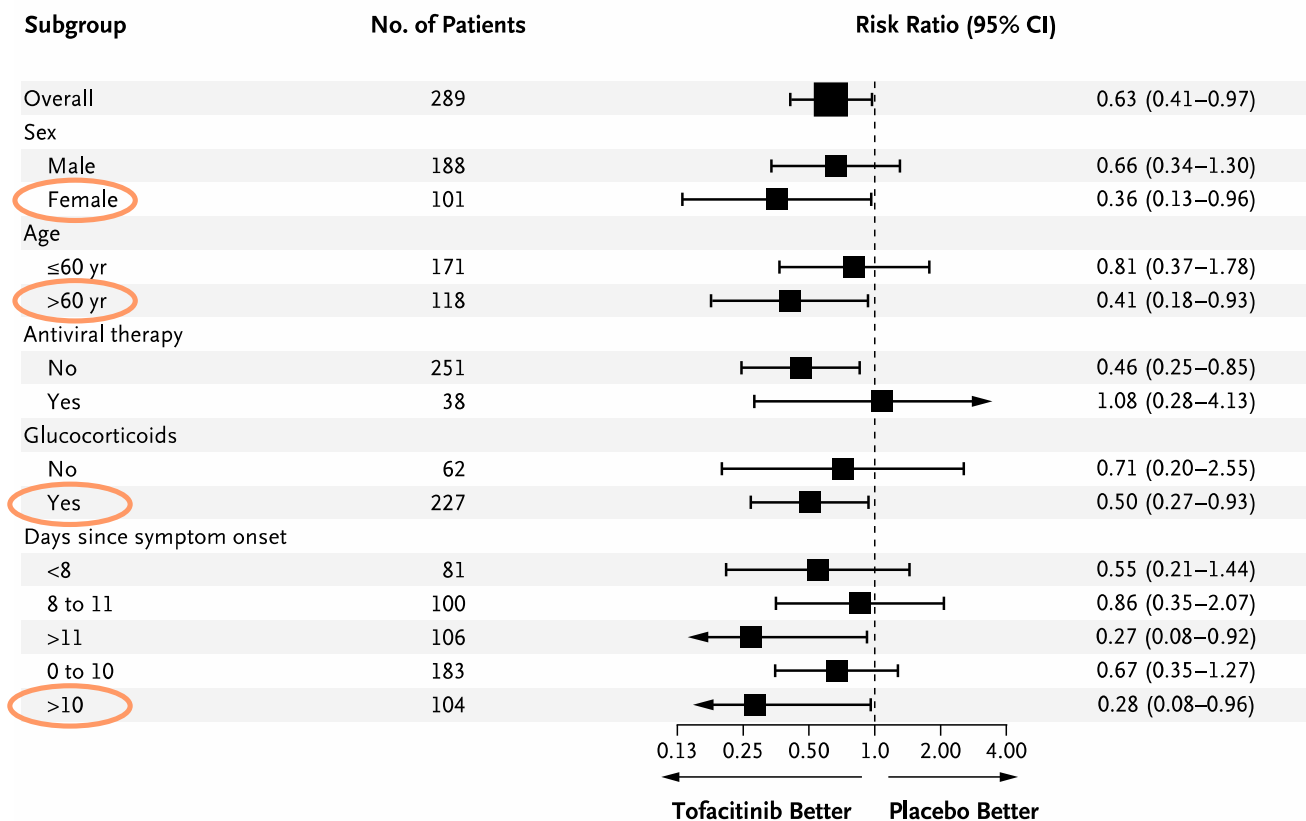
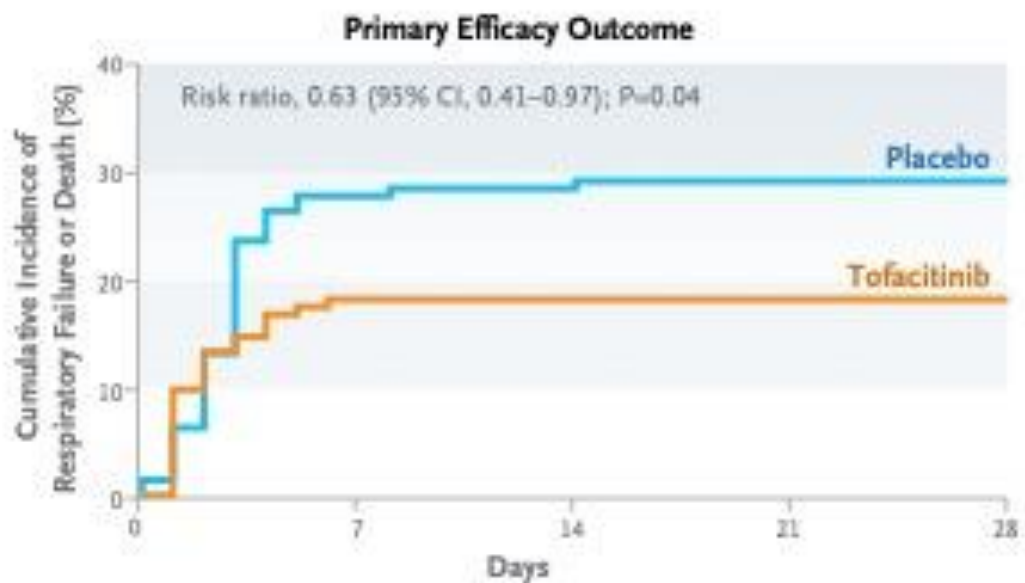
Inhibiteurs de JAK

- **Tofacitinib (JAK 1&3)**

- RCT double aveugle (Brésil, 15 sites), 289 patients (1:1)
- Tofacitinib (10mgx2/j) + SOC vs SOC + Placebo, 14 j, Décès ou défaillance respiratoire à J28
 - 25% pas O₂, 63% O₂ simple, 13% OHD

ORIGINAL ARTICLE

Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia



Synthèse

- **Corticoïdes**
 - SOC si O2 (quand pneumopathie attribuable au COVID), délétère sans O2
 - Questions persistent sur posologie, durée, molécules
- **Anti-IL6, Anti-JAK**
 - En association aux CTC systématique
- **Anti-IL1**
 - Manque données de qualité

Perspectives

- **Cadre utilisation Anti-IL6, JAK. Comparaison IL-6 vs JAK (+ CTC)**
- **Molécules inhalées**
 - INF- β 1-a,
 - Essai petite taille 48 patients vs 50 placebo, 2/3 sous O₂, 14j, Amélioration clinique + fréquente (Monk, Lancet Resp Med 2020)
 - Phase 3
- **Autres immunomodulateurs**
 - Anti GM-CSF (Mavrilimumab) (De Luca, Lancet Rheumatol 2020 ; Cremer Lancet Rheumatol 2021)
 - Inhibiteur du complément
 - Anti-C5a (Vilobelimab) (Vlaar, Lancet Rheumatol 2021)
 - Anti-C5aR1 (Avdoralimab) : résultats négatifs phase 2, Essai Force (Communiqué Presse, Juillet 2021)
 - Antagoniste récepteur bradykinine 2 (van de Veerdonk, JAMA Open Net 2021)

CORRESPONDENCE | VOLUME 20, ISSUE 10, P1122-1123, OCTOBER 01, 2020

Plea for multitargeted interventions for severe COVID-19

Benjamin Jean Gaborit • Jean-François Bergmann • Cristina Mussini • Jose Ramon Arribas • Georg Behrens •
Sharon Walmsley • et al. [Show all authors](#)

Published: April 20, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30312-1)

THE LANCET
Infectious Diseases

« Il est probable qu'il faille à la fois des antiviraux et un blocage des voies inflammatoires pour optimiser les réponses [...] Si l'on n'étudie pas les combinaisons, et leurs synergies ou effets additifs potentiels, des agents potentiellement utiles pourraient être ignorés. »

VIEWPOINT

COVID-19: BEYOND TOMORROW

The Potential Future of the COVID-19 Pandemic

Will SARS-CoV-2 Become a Recurrent Seasonal Infection?

Se souvenir à la
lumière du jour
levant

- **Coronavirus OC43 serait responsable de la grippe de St Pétersbourg**
 - octobre 1889 - décembre 1890
 - Récurrences :
 - mars à juin 1891
 - novembre 1891 à juin 1892
 - Hiver 1893 à 1894 et du début de 1895
 - a tué environ un million de personnes dans le monde
- **SARS-CoV s'est éteint suite à une mutation délétère**

En attendant... continuer à chercher les meilleures voies thérapeutiques

Merci

