



Thérapeutiques pour la prise en charge de la COVID 19 : quelles données ?

La Grande Plénière : Les avancées scientifiques de la COVID-19

Jeudi 17 juin

Dr Racha Onaisi

Département de Médecine Générale – Université de Bordeaux

Dr Alexandre Duvignaud

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Bordeaux

UMR1219 IDLIC – Inserm, IRD, Université de Bordeaux



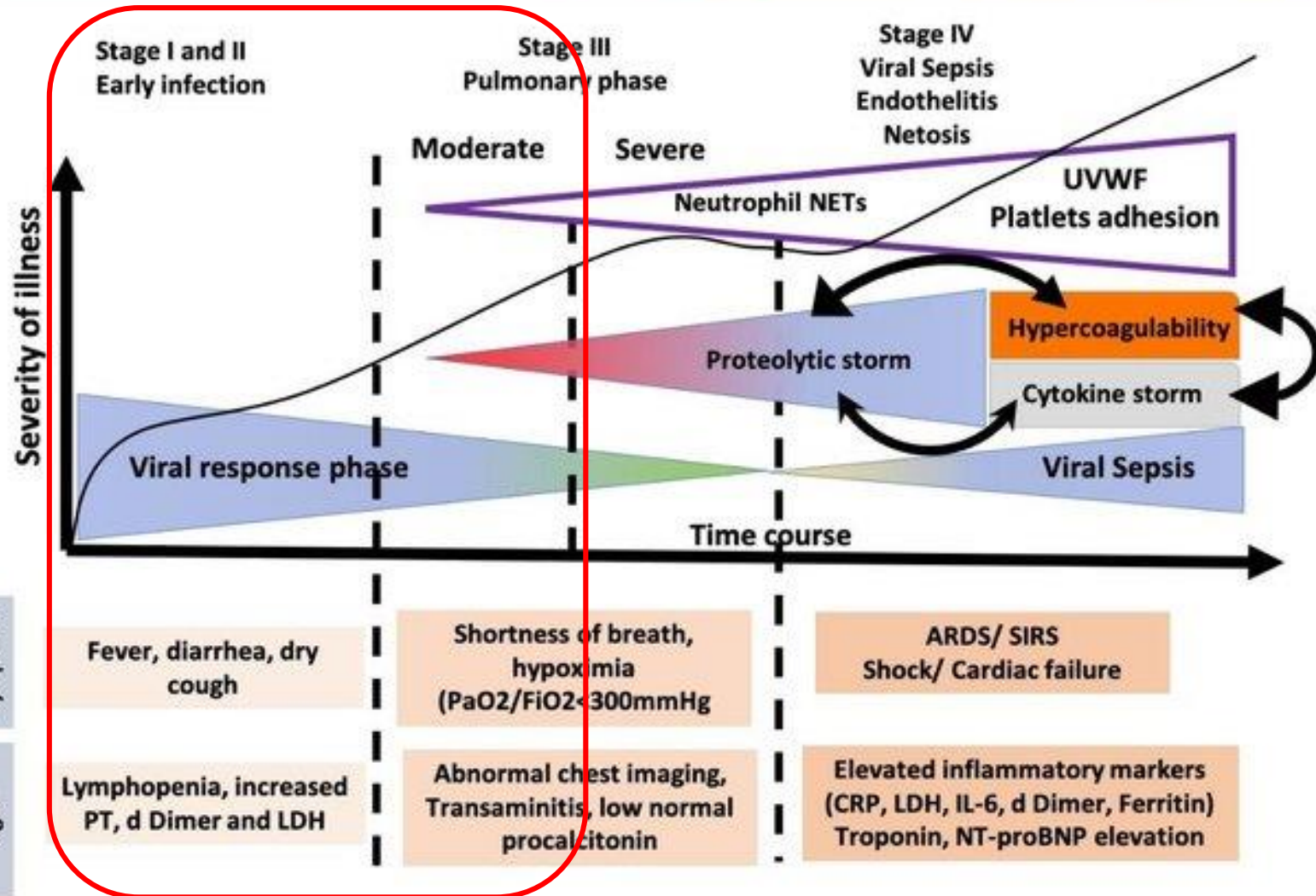
Liens d'intérêt

Catégories	Racha Onaisi	Alexandre Duvignaud
Consultant ou membre d'un conseil scientifique		
Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré		- Basilea (Novex)
Prise en charge de frais de voyage, hébergement ou inscription à des conférences ou autres manifestations		- Basilea (Novex) - ViiV (Congrès VIH) - Pfizer - MSD - SOBI
Investigateur principal d'une étude clinique		- Otsuka
Détenteur de titres financiers		



Critères de jugements essais cliniques COVID-19

Catégories	Sous-catégories	Exemples
Cliniques	Cliniques « durs »	<ul style="list-style-type: none"> - Décès - Niveau de soins/sévérité : <ul style="list-style-type: none"> - Binaires : hospitalisation, O2 - Echelles type WHO OSCI - Scores de sévérité (NEWS2, SOFA, etc...)
	Cliniques « mous »	<ul style="list-style-type: none"> - Durée des symptômes - Guérison clinique - « Patient reported outcome »
Intermédiaires	Virologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Négativation PCR à JX - Cinétique Ct
	Biomarqueurs non virologiques	- CRP, IL-6, lymphocytes, PNN, etc...



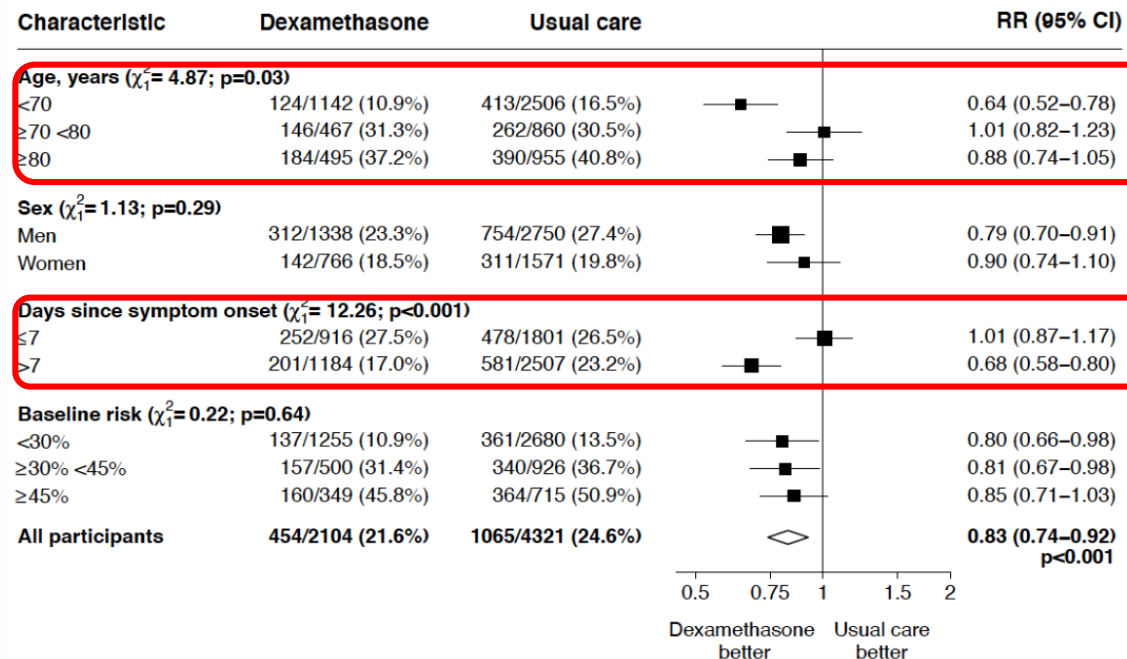
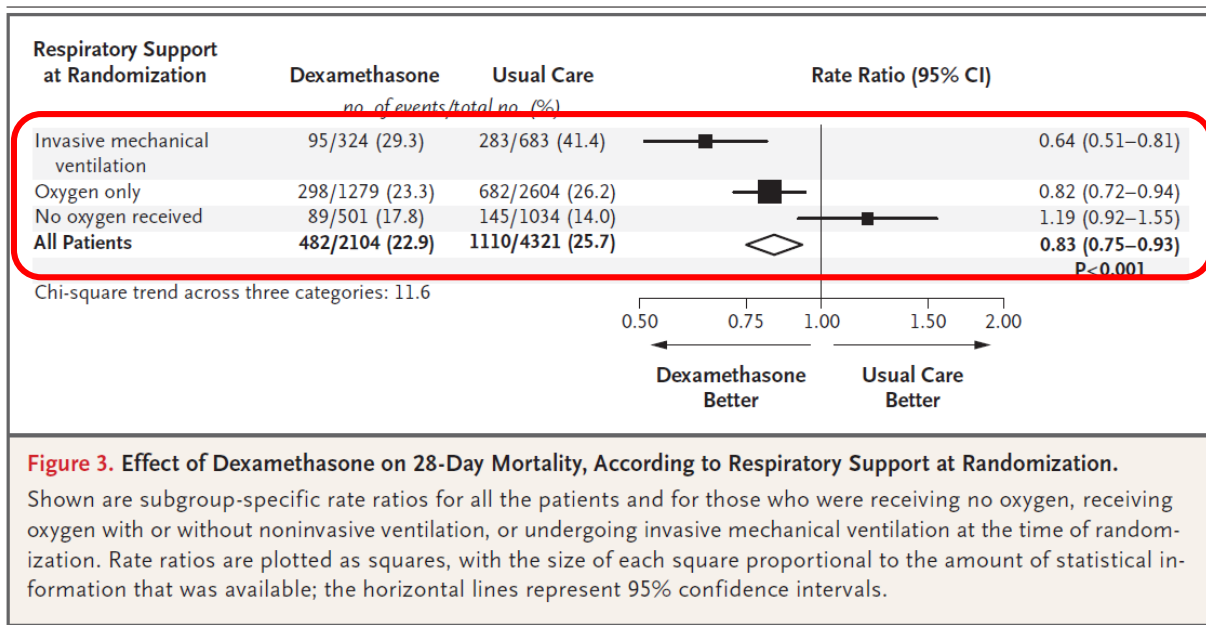
Siddiqi *et al.*, 2020



Corticothérapie systémique

Essai RECOVERY

Patients hospitalisés – Mortalité à J28



Recommandation HCSP et HAS (AMM)



Corticothérapie inhalée ?

Analyse intermédiaire essai PRINCIPLE (*preprint MedRxiv*)

*Patients ambulatoires PCR SARS-CoV-2 + à risque (≥ 65 ans ou ≥ 50 ans avec comorbidités)
Symptômes ≤ 14 jours*

Budésonide 800 μ g BID pendant 14 jours (N=751) vs. standard de soins (N=1028)

Co-critères de jugement principal	Budésonide	Contrôle	HR (ICB95%)	Probabilité supériorité
Délai guérison auto-déclarée en jours (IQR)	11 (5 – 27)	14 (6 –)	1,208 (1,076 – 1,356)	0,999
Hospitalisation ou décès à J28 (%)	56/692 (8,5%)	100/968 (10,3%)	–	0,928



Corticothérapie inhalée ?

Avis EMA (agence européenne du médicament)

Avis MHRA (agence britannique du médicament)

17/05/2021
12/04/2021

« ... l'EMA (COVID-ETF) avise les professionnels de la santé qu'il n'y a actuellement pas suffisamment de preuves que les corticostéroïdes inhalés sont bénéfiques pour les personnes atteintes de COVID-19. Il n'est pas recommandé pour une utilisation de routine, mais peut être prescrit par les professionnels de la santé au cas par cas ... Il s'agit d'une utilisation hors AMM d'un médicament autorisé, dont la signification doit être discutée avec le patient. »

« Bien que le groupe de travail ait pu conclure qu'il n'y a pas de risque pour la sécurité des études, il n'a pas pu exclure la possibilité de dommages liés à l'utilisation de corticostéroïdes inhalés chez les patients atteints de COVID-19 non oxygénorequérants. »



Azithromycine

Essai PRINCIPLE

PRINCIPLE Trial Collaborative Group, Lancet 2021 Mar

*Patients ambulatoires suspects COVID à risque (≥ 65 ans ou ≥ 50 ans avec comorbidités)
Symptômes ≤ 14 jours*

Azithromycine QD pendant 3 jours (N=540) vs. standard de soins (N=875)

Co-critères de jugement principal	Azithromycine	Contrôle	HR/OR (ICB95%)	Probabilité supériorité
Délai guérison auto-déclarée en jours (IQR)	7 (3 – 17)	8 (2 – 23)	1,08 (0,95 – 1,23)	0,89
Hospitalisation ou décès J28 (%)	16/500 (3%)	28/823 (3%)	–	0,64



Doxycycline

Essai PRINCIPLE

Communiqué de presse

*Patients ambulatoires suspects COVID à risque (≥ 65 ans ou ≥ 50 ans avec comorbidités)
Symptômes ≤ 14 jours*

Doxycycline 200 mg J1 puis 100 mg/j pendant 6 jours (N=798) vs. standard de soins (N=994)

Critères de jugement principaux :

- Délai guérison auto-déclarée en jours
- Hospitalisation et décès à J28

Arrêt pour futilité suite analyse intermédiaire



Colchicine

Essai COLCORONA

Tardif JC et al., Lancet Respir Med, 2021 May

Patients ambulatoires suspects COVID-19 et à risque (≥ 40 ans avec comorbidités) avec symptômes ≤ 14 jours

Colchicine 0,5 mg BID pendant 3 jours puis QD pendant 27 jours (N=2235) vs. placebo (N=2253)

Critère de jugement principal	Colchicine	Placebo	OR (IC95%)	P
Hospitalisation ou décès (%)	104/2235 (4,7%)	131/2253 (5,8%)	0,79 (0,61 – 1,03)	0,081
Hospitalisation ou décès chez PCR+ (%)	96/2075 (4,6%)	126/2084 (6,0%)	0,75 (0,57 – 0,99)	0,042



Ivermectine

Essai EPIC (ERC vs placebo, double aveugle)

López-Medina E et al., JAMA, 2021 March

Patients ambulatoires ou hospitalisés sans support respiratoire ou O₂, symptômes ≤ 7 jours

Ivermectine 300µg/kg/jour pendant 5 jours (n=200) vs placebo (n=198)

Critère de jugement principal	Ivermectine	Placebo	HR (IC95%)	p
Délai de guérison auto déclaré (IQR)	10 (9-13)	12 (9-13)	1.07 (0,87 – 1,32)	0.53

Bhowmick S, Dang A, Vallish BN, Dang S. Safety and Efficacy of Ivermectin and Doxycycline Monotherapy and in Combination in the Treatment of COVID-19: A Scoping Review. Drug Saf 2021.

Revue de la littérature

8 études incluses évaluant l'Ivermectine en monothérapie

2 ERC, 1 ENRC, 5 cohortes rétrospectives

➔ pas de preuves suffisantes pour recommander l'usage de l'Ivermectine dans la COVID-19

« Il est peu probable que l'Ivermectine atteigne l'IC₅₀ dans les poumons après une administration orale de la dose autorisée, ou même d'une dose dix fois supérieures à la dose autorisée. »

Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. Clin Pharmacol Ther 2020;108:762–5.



Vitamine D

Essai pilote COVIDIOL (ERC)

NCT04449718 (ERC vs placebo, double aveugle)

Entrenas Castillo M et al., Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2020 Oct

Murai IH et al., JAMA, 2021 February

*Patients **hospitalisés**, PCR+, atteinte pulmonaire, CURB65 > 1*

*Patients **hospitalisés**, PCR+ ou TDM+, forme modérée-sévère*

25-OH-D3 plusieurs doses (n=50) vs standard of care (n=26)

200000UI VitD3 (n = 120) vs placebo (n = 120)

Critère de jugement principal	25-OH-D3	SoC	aOR (IC95%)	p
Admission en soins intensifs	1/50	13/26	0.03 (0.003-0.25)	< 0.001

Critère de jugement principal	25-OH-D3	SoC	HR (IC95%)	p
Durée de séjour en jours	7 (4-10)	7 (5-13)	1.07 (0.82-1.39)	0.62
			aHR 0.99 (0.71- 1.37)	0.94

Et en ambulatoire ?

➔ PAS DE DONNÉES SUFFISANTES POUR LE MOMENT



Immunothérapies passives anti-Spike

Bamlanivimab + Etesevimab*

Essai BLAZE-1

Formes légères à modérées, patients à risque (surtout obèses), phase précoce

Phase	Publication	Dose	Effectif global (traités/placebo)	Efficacité viro	Hospit. ou décès	p	Décès
Phase II	Gottlieb et al., <i>JAMA</i> 2021	2800 mg / 2800 mg	268 (112/156)	OUI			
Phase III n°1	CROI 2021	2800 mg / 2800 mg	1035 (518/517)	OUI	11 (2,1%) vs. 36 (7,0%)	0,0004	10 (placebo)
Phase III n°2	Comm. Presse	700 mg / 1400 mg	769 (511/258)	-	4 (0,8%) vs. 15 (5,8%)	<0,0001	4 (placebo)

*Perte d'efficacité sur variants avec mutation en position 484 (ex. : variant sud-africain, brésilien)



Immunothérapies passives anti-Spike

Casirivimab + Imdevimab*

Formes légères à modérées, patients à risque (surtout obèses), phase précoce (symptômes < 7 jours)

Phase	Publication	Dose	Effectif global (traités/placebo)	Efficacité viro**	Hospit. ou décès	p
Phase I/II	Weinreich et al., <i>NEJM</i> 2021	2400 mg / 2400 mg ou 8000 mg / 8000 mg	275	OUI	-	-
Phase III (REGN-COV 2067)	Comm. presse	2400 mg / 2400 mg	1484 (736/748)	OUI	7 (1,0%) vs. 24 (3,2%)	0,0024
		1200 mg / 1200 mg	2696 (1355/1341)	OUI	18 (1,3%) vs. 62 (4,6%)	<0,0001

*Perte d'efficacité Casirivimab si mutation en position 484, maintien efficacité Imdevimab (monothérapie fonctionnelle)

**Variable selon le statut immunitaire (anticorps anti-SARS-CoV-2) et la charge virale initiaux



Immunothérapies passives – ATU de cohorte

Bamlanivimab + Etesevimab

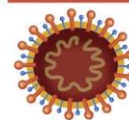
Casirivimab + Imdevimab

Critères d'accès (au 11/06/2021)	Précisions
Enfants dès 12 ans et adultes	
Test virologique positif	RT-PCR avant perfusion si pas faite pour le diagnostic
Symptômes < 5 jours	A la date de la perfusion
Non oxygénorequérant	
Risque forme grave	<ul style="list-style-type: none"> - Immunodépression sévère - Pathologie chronique à risque de complication
Modalités	Précisions
Perfusion unique	Sous surveillance hospitalière
Cadre du PUT	<ul style="list-style-type: none"> - Criblage variants à J0 (possibilité de traiter sans attendre le résultat) - Suivi virologique J7 (quantification et criblage mutations)



Anticoagulation et COVID-19

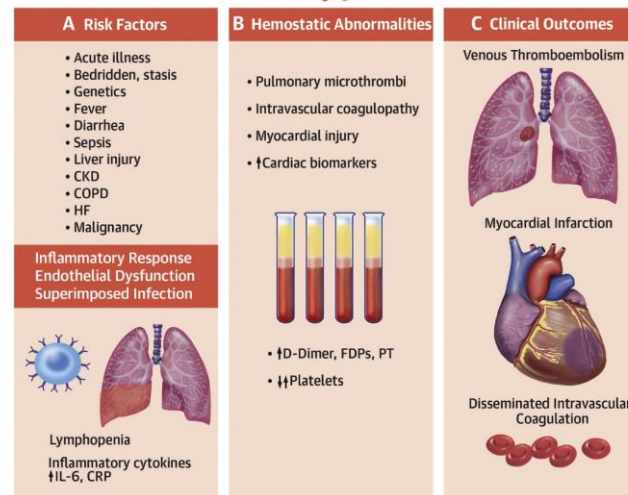
SARS-CoV-2



Incidence élevée des complications thromboemboliques
chez les patients présentant des formes sévères

Peu ou pas de données chez les patients ambulatoires

McBane RD et al. *Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance*
From *Mayo Clinic*. *Mayo Clin Proc* 2020;95:2467–86.



Bikdeli, B. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–73.

- Estimer le risque thrombotique et hémorragique des patients en utilisant éventuellement des scores de risque ;
- Dans les formes modérées de covid-19 chez des patients non oxygéné-dépendants hospitalisés ou non, avec une réduction de mobilité et des facteurs de risque de MTEV :
 - Prophylaxie par HBPM ou fondaparinux selon les posologies habituelles pour une durée de 7 à 10 jours ;



AINS et formes sévères ?

Kow CS, Hasan SS. The risk of mortality in patients with COVID-19 with pre-diagnosis use of NSAIDs: a meta-analysis. *Inflammopharmacology* 2021.

Table 1 Characteristic of included studies

Study	Country	Design	Total number of patients	Age (median/mean unless otherwise specified)	Mortality			Covariates adjustment	NOS
					NSAID users (n/N; %)	Non-NSAID users (n/N; %)	Adjusted estimate (95% CI)		
Imam et al. (2020)	United States	Retrospective, multi-center	1305	All patients = 61.0 (16.3)	N/A	N/A	OR = 0.57 (0.40–0.82)	Age, race, body mass index, renin-angiotensin system inhibitor use, Charlson Comorbidity Index, comorbidities	8
Park et al. (2021)	South Korea	Retrospective database review	794	N/A	16/397 (4.0)	12/397 (3.0)	HR = 1.33 (0.63–2.88)	Age, comorbidities	8
Abu Esba et al. (2020)	Saudi Arabia	Prospective, multi-center	453	NSAID users = 57 (38.5–67.5) Non-NSAID users = 36 (27.0–49.0)	6/96 (6.3)	11/357 (3.1)	HR = 0.39 (0.13–1.16)	Age, sex, comorbidities	8
Lund et al. (2020)	Denmark	Retrospective database review	1120	NSAID users = 54 (43–64) Non-NSAID users = 54 (41–66)	14/224 (6.3)	55/896 (6.1)	RR = 1.02 (0.57–1.82)	Age, sex, comorbidities, use of prescription drugs, phase of the outbreak	8
Bruce et al. (2020)	United Kingdom	Prospective, multi-center	1167	N/A	N/A	N/A	HR = 0.89 (0.52–1.53)	Age, sex, smoking status, C-reactive protein level, comorbidities, estimated glomerular filtration rate	8

CI confidence interval, HR hazard ratio, NOS Newcastle–Ottawa Scale NSAID non-steroidal anti-inflammatory drugs, OR odds ratio, RR risk ratio

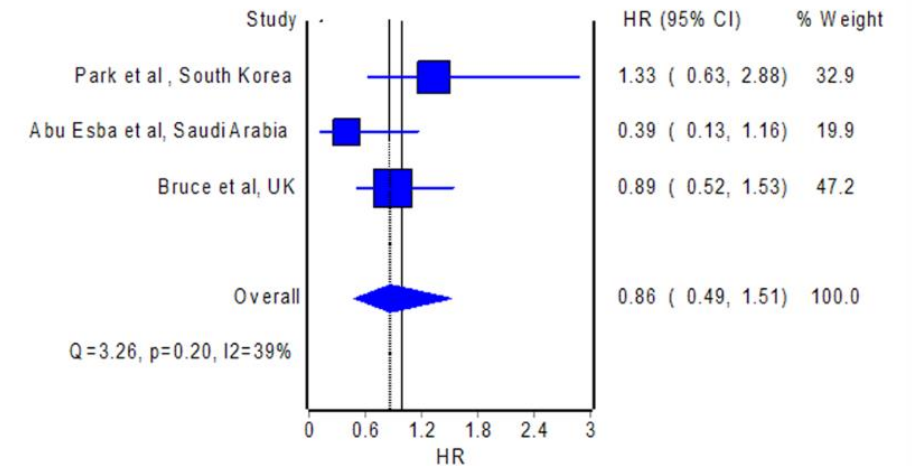


Fig. 1 Pooled hazard ratio of mortality in patients with COVID-19 with pre-diagnosis use of NSAIDs versus non-use of NSAIDs



Pour résumer

- De nombreux protocoles enregistrés, majoritairement en hospitalisation
 - Encore peu de données publiées (biais de publication ? Autre?)
 - Un résultat majeur : Dexaméthasone 6mg/jour pendant max. 10 jours chez les patients oxygénorequérants
 - Une ATU de cohorte pour des immunothérapies passives : patients identifiés à haut risque (âge > 12 ans et immunodépression sévère et/ou pathologie chronique à risque de forme grave)
 - Pas de niveau de preuve suffisant pour recommander d'autres traitements en pratique
- ➔ Poursuite de la recherche clinique, notamment en ambulatoire, indispensable