

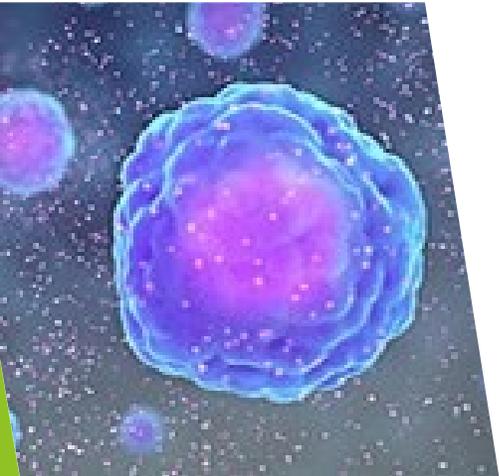
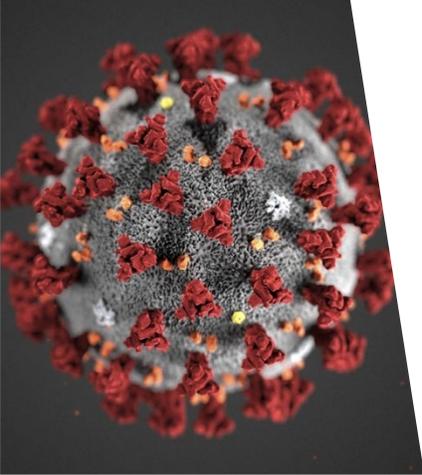
# Covid 19 : Point sur les traitements

Julien GRAVOULET - URPS Pharmaciens Grand Est

Mise à jour au 15 novembre 2020

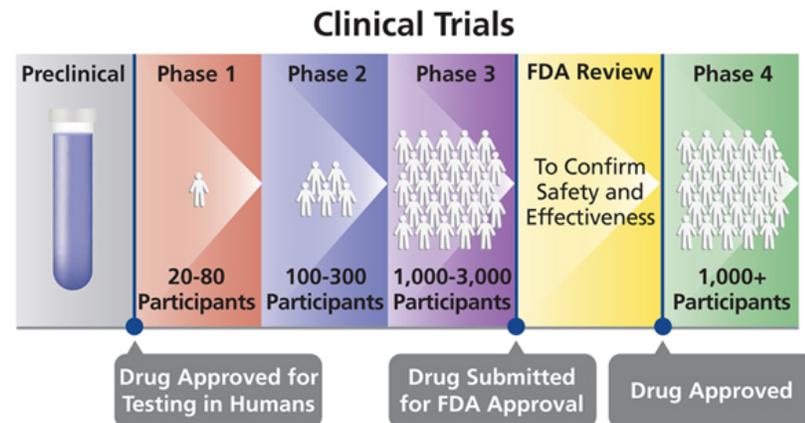
# Les 3 piliers thérapeutiques :

- ▶ Combattre directement l'infection virale au niveau de son cycle cellulaire
- ▶ Réduire l'orage cytokinique et l'inflammation paradoxale
- ▶ Empêcher les atteintes vasculaires et les phénomènes de coagulation



# Les essais médicamenteux en cours

- ▶ Au 6 novembre 2020 sur le site <https://clinicaltrials.gov/> on peut recenser 195 essais :
  - ▶ 52 essais de traitement en phase II/III, 92 en phase III, et 35 en phase IV.
  - ▶ 1 essai de pré-exposition en phase II/III, 4 en phase III
  - ▶ 1 essai de post-exposition en phase II/III, 10 en phase III
  - ▶ En excluant les essais non médicamenteux, ceux sur la chloroquine/hydroxychloroquine et remdesivir (cf infra), ceux sur les vaccins, les plasmas et les thérapies par cellules souches.
  - ▶ Exclusion également des essais non randomisés et des essais simple bras.
- ▶ La plupart des essais concernent des patients adultes hospitalisés, 16 essais concernent des patients ambulatoires, 13 essais concernent des enfants en dessous de 16 ans.
- ▶ La taille des effectifs des essais varie de 20 à 10 000 patients
- ▶ Les résultats préliminaires de 85 essais sont attendus pour novembre 2020.
- ▶ Les essais les plus récents vont du bain de bouche pour essayer de réduire le risque de contamination, en passant par des produits sans ordonnance (associant famotidine, vitamine D et C), jusqu'à des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluvoxamine)...



# Essai clinique Solidarity de traitements contre la COVID-19

- ▶ L'essai Solidarity est un essai clinique international coordonné par l'Organisation Mondiale de la Santé et ses partenaires,
- ▶ C'est l'un des plus grands essais contrôlés randomisés au niveau international pour les traitements de la COVID-19 ; près de 12 000 patients y participent dans 500 centres hospitaliers de plus d'une trentaine de pays.
- ▶ L'essai Solidarity évalue l'effet de médicaments sur trois issues importantes chez les malades de la COVID-19 :
  - ▶ le décès,
  - ▶ le besoin d'une assistance respiratoire
  - ▶ et la durée de l'hospitalisation.
- ▶ Des résultats provisoires ont été publiés le 15 octobre 2020 (un exploit en seulement 6 mois).
- ▶ Les résultats de l'essai sont en cours d'examen pour publication dans une revue médicale et ont été téléchargés sous forme de prépublication sur le site Web medRxiv disponible ici: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>



# 1<sup>er</sup> pilier : Combattre directement l'infection virale au niveau de son cycle cellulaire : Remdésivir

- ▶ Remdésivir (GS-5734) de Gilead Science Inc. antirétroviral actuellement utilisé pour traiter la COVID-19 et utilisé auparavant dans la recherche clinique contre Ebola. Il s'agit d'un analogue nucléosidique qui inhibe la RNA polymérase et perturbe la production d'ARN viral.
- ▶ Conclusion Solidarity : **Peu ou pas d'effet sur la mortalité globale, la mise en route de la ventilation et la durée du séjour à l'hôpital chez les malades hospitalisés**
- ▶ Par ailleurs, l'European Medicines Agency (EMA) a indiqué le 2 octobre qu'elle allait étudier des signalements selon lesquels des "problèmes rénaux aigus" pourraient être liés à la prise de remdesivir.



1<sup>er</sup> pilier : Combattre directement l'infection virale au niveau de son cycle cellulaire : Chloroquine/Hydroxychloroquine (bras interrompu dès le 4 juillet 2020)

- ▶ Cette molécule est potentiellement susceptible d'agir en inhibant le transfert du génome viral de l'endosome vers le cytoplasme.
- ▶ Conclusion Solidarity : **Peu ou pas d'effet sur la mortalité globale, la mise en route de la ventilation et la durée du séjour à l'hôpital chez les malades hospitalisés**
- ▶ En complément plusieurs études à haut niveau de preuves montrent **une absence d'efficacité aussi bien curative que prophylactique**. Même la Food and Drug Association (FDA) a retiré l'autorisation d'utiliser l'hydroxychloroquine pour traiter la covid-19.



## 1<sup>er</sup> pilier : Combattre directement l'infection virale au niveau de son cycle cellulaire : Lopinavir-Ritonavir (Kaletra®) (bras interrompu dès le 4 juillet 2020)

- ▶ Un traitement anti-VIH. Ce sont des inhibiteurs de protéases qui inhibent les protéines et enzymes pour la réplication. L'association tient au fait que le lopinavir est rapidement métabolisé par le cytochrome P450, et que le ritonavir en diminue la métabolisation.
- ▶ Conclusion Solidarity : **Peu ou pas d'effet sur la mortalité globale, la mise en route de la ventilation et la durée du séjour à l'hôpital chez les malades hospitalisés**
- ▶ Le manque d'activité significative associé à une fréquence élevée d'effets indésirables graves concernant la fonction rénale « notamment chez les patients hospitalisés en réanimation », explique l'interruption des essais



# 1<sup>er</sup> pilier : Combattre directement l'infection virale au niveau de son cycle cellulaire : Oseltamivir (TAMIFLU ®)

- ▶ L'oseltamivir est un promédicament dont le métabolite actif est un inhibiteur sélectif de l'enzyme neuraminidase des virus influenza de type A et de type B. Il s'administre par voie orale. Selon certains spécialistes, l'oseltamivir pourrait supprimer la réplication virale dans certains cas (Pappas 2020).
- ▶ Compte tenu de l'état des connaissances actuelles : **il n'est pas indiqué d'administrer de l'oseltamivir pour le traitement des patients ayant un diagnostic confirmé ou suspecté de COVID-19.**



1<sup>er</sup> pilier : Combattre directement l'infection virale au niveau de son cycle cellulaire :  
Immunothérapie : anticorps monoclonaux  
Bamlanivimab (LY-CoV555) et Etesevimab (LY-CoV016)

- ▶ Les résultats de l'étude BLAZE-1 essai multicentrique randomisé en double aveugle vs placebo sur des patients ambulatoires atteints de Covid-19 légers et modérés, ne sont pas encore connus, même si comme souvent les résultats intermédiaires sont plutôt positifs selon le laboratoire Lilly avec **une réduction de la charge virale à J11 et sur le taux d'hospitalisation** dans le bras bamlanivimab + etesevimab vs le bras placebo...
  - ▶ C'est pourquoi une demande d'autorisation urgente a été demandée à la FDA...
- 

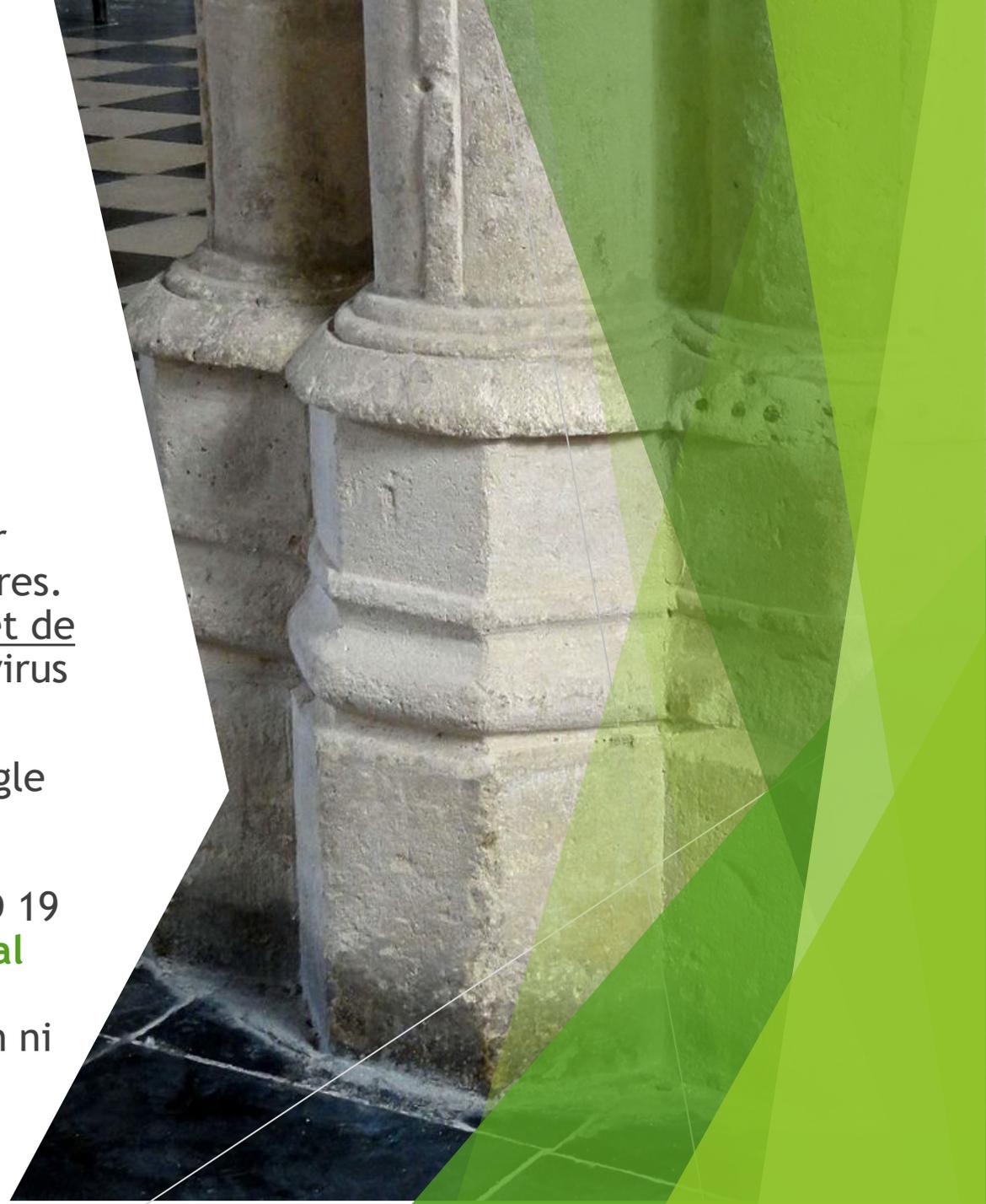


# 1<sup>er</sup> pilier : Combattre directement l'infection virale au niveau de son cycle cellulaire : Thérapie passive par anticorps (plasma convalescent)

- ▶ Publication de 20 octobre 2020 des résultats de l'étude PLACID, une étude de phase 2 ouverte et multicentrique impliquant plus de 400 patients en Inde. Dans cette étude, le plasma de patients convalescents **ne permet pas de prévenir la progression vers une maladie plus sévère ni ne réduit le risque de mortalité** chez les patients hospitalisés atteints de Covid-19 modéré.
- ▶ Si on ajoute l'effet prothrombotique du plasma, dans une pathologie qui entraîne déjà des troubles thrombotiques potentiellement mortels, la difficulté de se procurer des plasmas avec des taux d'anticorps importants administrables très tôt dans la maladie

## 2<sup>e</sup> pilier : Combattre la réaction inflammatoire paradoxale : Interférons-bêta 1a

- ▶ L'interféron-bêta 1a est une glycoprotéine recombinante à activité antivirale et immuno-régulatrice mais dont le mécanisme d'action n'est d'ailleurs pas encore clairement élucidé.
- ▶ À ce jour, **son efficacité par voie sous-cutanée est non-démontrée sur la réaction inflammatoire paradoxale**. Par ailleurs, il peut donner lieu à de nombreux effets secondaires. On le suspecte également de stimuler l'expression d'ACE2 et de son co-facteur TMPPSS2, les véritables portes d'entrée du virus dans nos cellules...
- ▶ Néanmoins, un essai de phase II randomisé en double aveugle vs placebo sur la sécurité et l'efficacité d'une **nébulisation d'un interféron beta-1a (SNG001)** sur une centaine de patients adultes hospitalisés avec des symptômes de COVID 19 confirmés suggère **une amélioration clinique (WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement) plus importante et plus rapide**, sans pourtant diminuer ni la durée d'hospitalisation ni le nombre de cas sévères ni de décès. Des études plus poussées sont à poursuivre...



## 2<sup>e</sup> pilier : Combattre la réaction inflammatoire paradoxale : Biothérapies ciblant la voie de l'interleukine 1

- ▶ Les biothérapies ciblant la voie d'activation de l'interleukine-1 (IL-1) (p.ex. anakinra, canakinumab) visent des médiateurs clés de la réponse immunitaire antivirale, mais aussi du syndrome de libération des cytokines, une complication survenant au cours d'une phase plus tardive de l'infection.
- ▶ Pour ne pas nuire aux mécanismes de défense contre l'infection virale, ces molécules **ne devraient pas être envisagées en prévention ni comme traitement prophylactique chez les personnes exposées au virus.**
- ▶ Idem chez des patients COVID-19 confirmés dont l'état clinique ne justifie pas une hospitalisation.
- ▶ Chez des COVID-19 confirmées, patients hospitalisés dans un état grave ou critique, l'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur de petites études de cohorte rétrospective comparative de 45 sujets et deux séries cas totalisant 17 sujets, suggère que l'usage de l'anakinra, en complément aux soins standards, **pourrait améliorer la fonction respiratoire** des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés dans un état grave (SDRA modéré à sévère) et présentent une élévation des marqueurs inflammatoires ou d'autres signes d'une réaction inflammatoire excessive **[Niveau de preuve scientifique insuffisant]**.



## 2<sup>e</sup> pilier : Combattre la réaction inflammatoire paradoxale : Biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur

- ▶ Les biothérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ciblent un médiateur clé de la réponse immunitaire antivirale, mais aussi du syndrome de libération des cytokines, une complication survenant au cours d'une phase plus tardive de l'infection.
- ▶ Mais une méta-analyse sur 7 études rétrospectives de plus de 500 patients **ne montre pas de différence de mortalité entre les patients traités par tocilizumab et placebo**, alors que selon les premiers résultats de l'essai CORIMUNO publiés le 20 octobre dans la revue JAMA Internal Medicine, le tocilizumab **réduirait la mortalité ainsi que l'entrée en réanimation des malades atteints de formes modérées à sévères**.
- ▶ L'incertitude des données documentant l'efficacité des thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) **ne permettent pas de recommander l'usage de ces traitements** en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation avec une élévation des marqueurs inflammatoires ou une évolution s'apparentant à un syndrome de libération des cytokines, d'activation macrophagique ou d'hémophagocytose lymphohistiocytaire.



## 2<sup>e</sup> pilier : Combattre la réaction inflammatoire paradoxale : Corticostéroïdes (dexaméthasone)

- ▶ Ce glucocorticoïde de synthèse à activité anti-inflammatoire est susceptible d'entraîner une réduction de la réponse immunitaire à forte dose par inhibition de la tempête cytokinique
- ▶ Conclusion Solidarity : **C'est le seul traitement qui a permis de réduire la mortalité due au Covid-19**, même si cela n'est vrai que pour une catégorie de patients (**les cas sévères qui nécessitent l'administration d'oxygène**).
- ▶ Selon l'étude britannique Recovery, ce traitement semble également **réduire la durée d'hospitalisation et diminuer le risque d'évolution défavorable sur le plan respiratoire pour les patients non sévères à l'admission**.
- ▶ En revanche, la dexaméthasone **ne doit pas être donnée au début de la maladie**, car elle abaisse les défenses immunitaires. C'est d'ailleurs pour cela qu'elle est efficace chez les patients sévèrement atteints: elle réduit l'emballement du système immunitaire responsable de l'inflammation caractéristique des formes graves.



# 3e pilier : Empêcher les atteintes vasculaires et les phénomènes de coagulation

- ▶ Parallèlement, étant donné les atteintes vasculaires, il est recommandé (Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire sur l'hémostase et la thrombose) de traiter les patients hospitalisés par des anticoagulants (héparine de bas poids moléculaire, fondaparinux, etc) de préférence à titre préventif, avec surveillance de l'hémostase.

## Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitorage de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	<b>HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux</b> <i>(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr &gt;20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr &gt;50 ml/min)</i>			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> sans FDR*	<b>enoxaparine 4000 UI/12h SC</b> <b>enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids &gt;120 kg</b> <b>HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr &lt; 30 ml/min</b>			
IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO Traitement anticoagulant au long cours	<b>HBPM à dose curative</b> par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h.  <b>HNF 500 UI/kg/24h si Clcr &lt;30 ml/min</b>  Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml

Risque intermédiaire
Risque élevé
Risque très élevé

\*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...  
 Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

# Courte bibliographie :

- ▶ Site de l'OMS concernant l'essai Solidarity <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments#:~:text=L'essai Solidarity est un essai clinique international censé,centres hospitaliers de plus d'une trentaine de pays.>
- ▶ Site de l'OMS concernant les résultats intermédiaires de l'essai Solidarity <https://www.who.int/fr/news/item/15-10-2020-solidarity-therapeutics-trial-produces-conclusive-evidence-on-the-effectiveness-of-repurposed-drugs-for-covid-19-in-record-time>
- ▶ <https://clinicaltrials.gov/>
- ▶ Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19 (Updated November 6, 2020) CADTH <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/hc0006-ddt-table-drugs-update11.pdf>
- ▶ Avis du Canadian Agency fo Drugs and Technologies in Health CADTH sur le Remdesivir mise à jour le 22 octobre 2020 <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/hc0003-remdesivir-update-4.pdf>
- ▶ Résultats de l'essai PLACID sur le plasma convalescent <https://www.bmj.com/content/bmj/371/bmj.m3939.full.pdf>
- ▶ Nebulised interferon beta-1a for patients with COVID-19 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30523-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30523-3)
- ▶ Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600\(20\)30511-7](https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600(20)30511-7)
- ▶ GFHT/GIHP Propositions pour le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 <https://site.geht.org/app/uploads/2020/04/COVID-19-GIHP-GFHT-3-avril-final.pdf>