



American Hospital of Paris



Infection à SARS Cov-2

Actualités thérapeutiques

Pr C. Rapp

¹Service des maladies infectieuses et tropicales

Hôpital militaire Bégin, Saint-Mandé

²Ecole du Val de Grâce

³ Hôpital Américain de Paris

⁴Président de la SMV



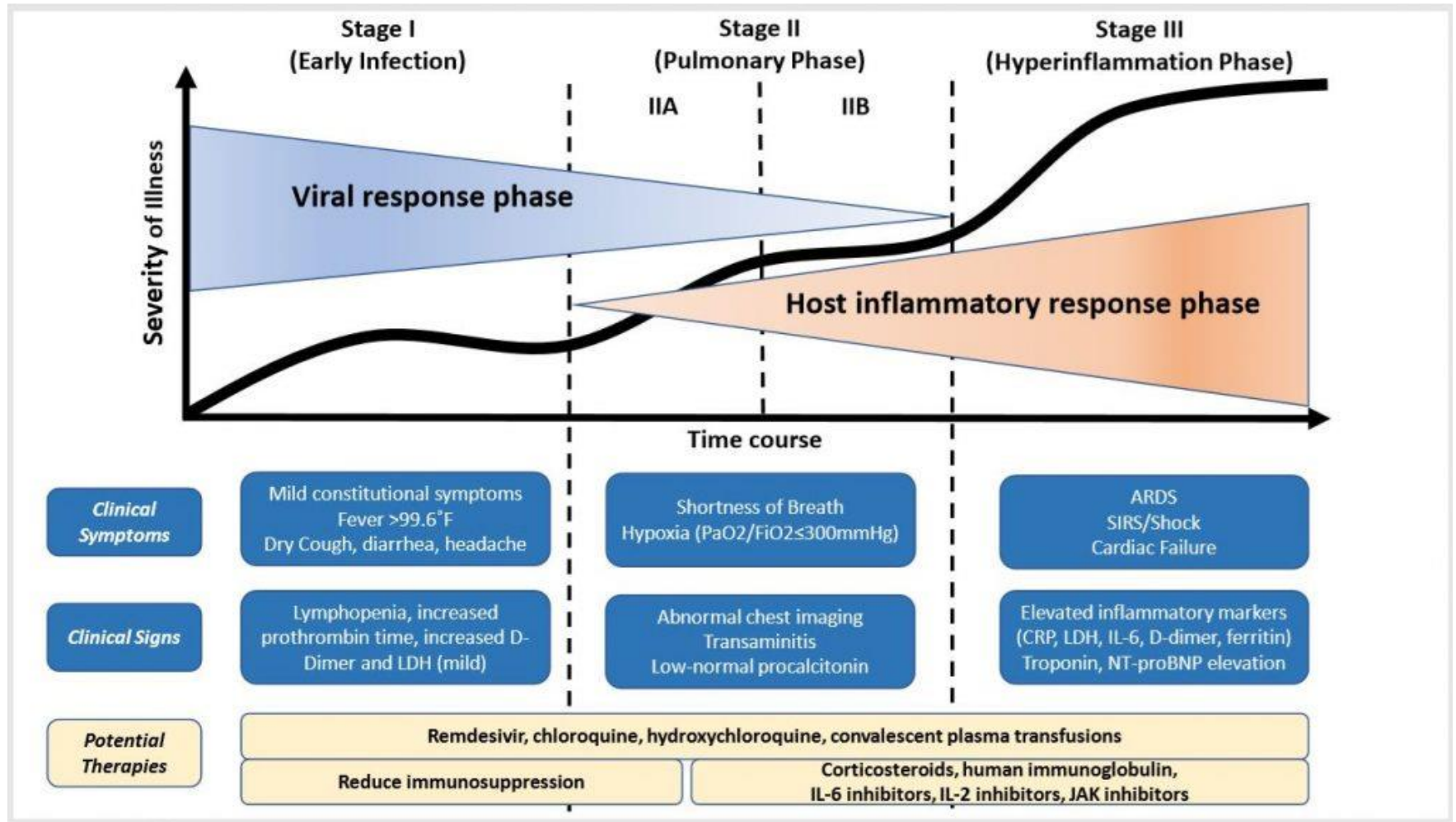
GeoSentinel
The Global Surveillance Network
of the ISTM and CDC



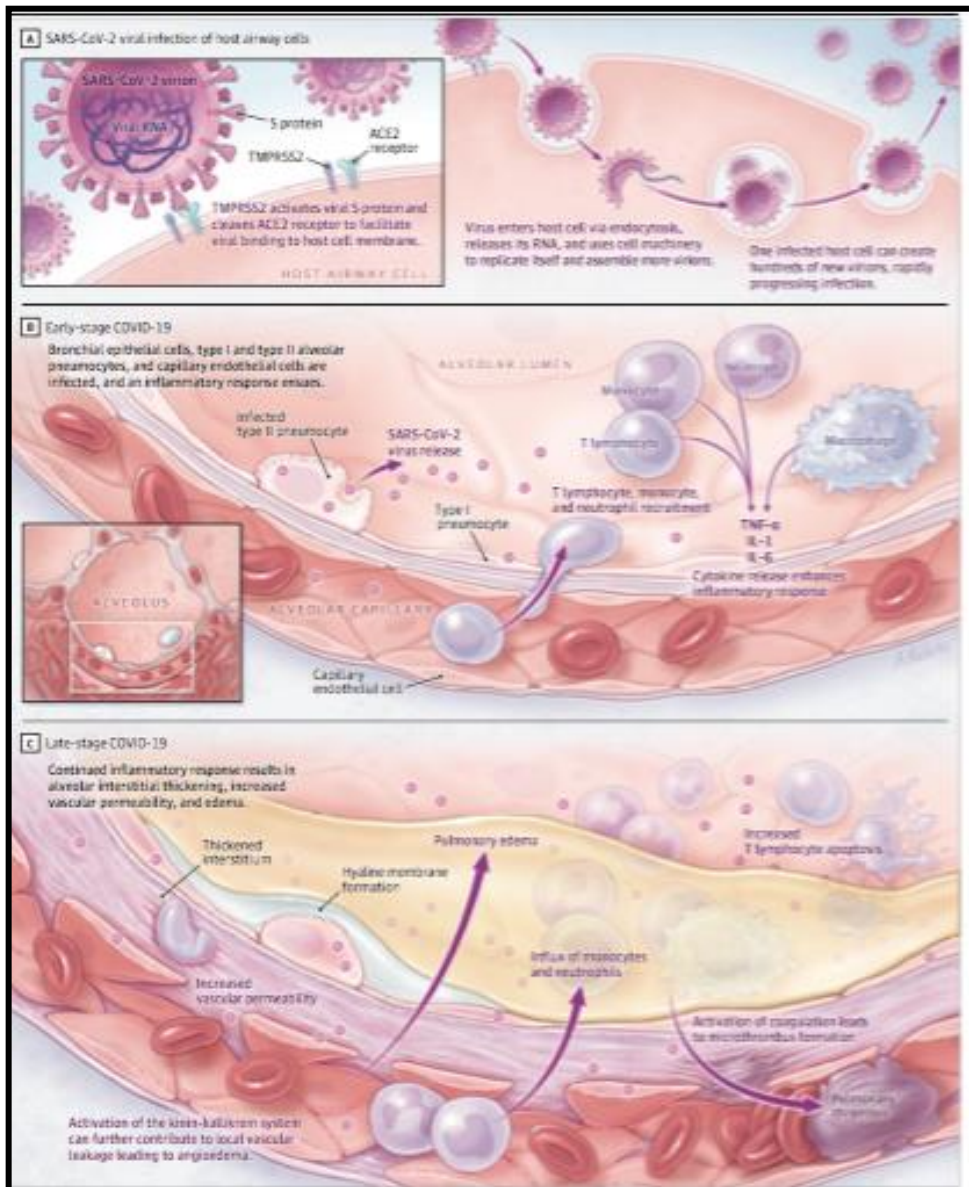
PLAN DE L'EXPOSE

- Rappels généraux
- Post exposition - phase précoce
- Phase tardive : Standard of care (SOC)
- Place des anticoagulants
- Place des anti-infectieux
- Les thérapeutiques adjuvantes

Profil évolutif de la maladie



Physiopathologie de la COVID 19



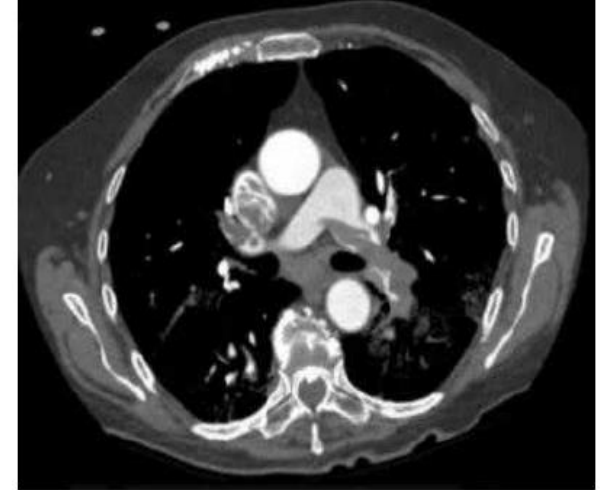
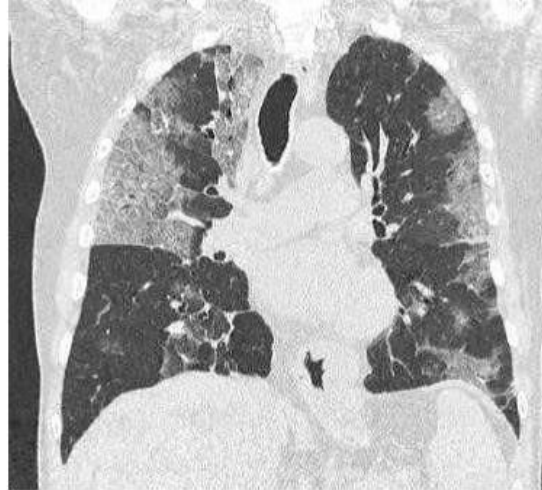
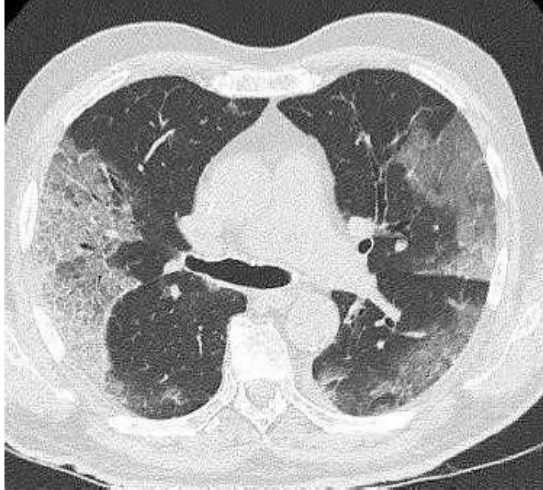
- Récepteur ACE2

- Orage cytokinique

- Œdème pulmonaire
- Thromboses

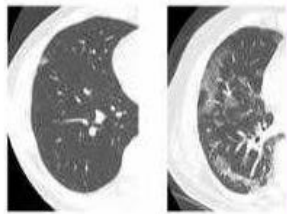
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—
Epidemiology, Diagnosis, and Treatment
Review Clinical Review & Education
[jama.com](https://www.jama.com)

Atteinte poumons et vaisseaux



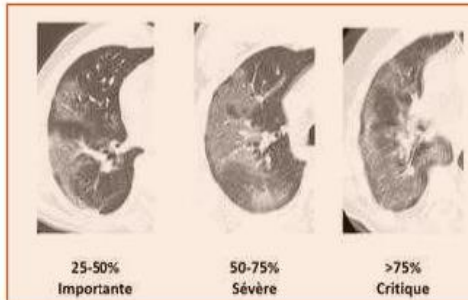
Verre dépoli multifocal à prédominance périphérique

Embolie pulmonaire
fréquemment associée



<10%
Minime

10-25%
Modérée



25-50%
Importante

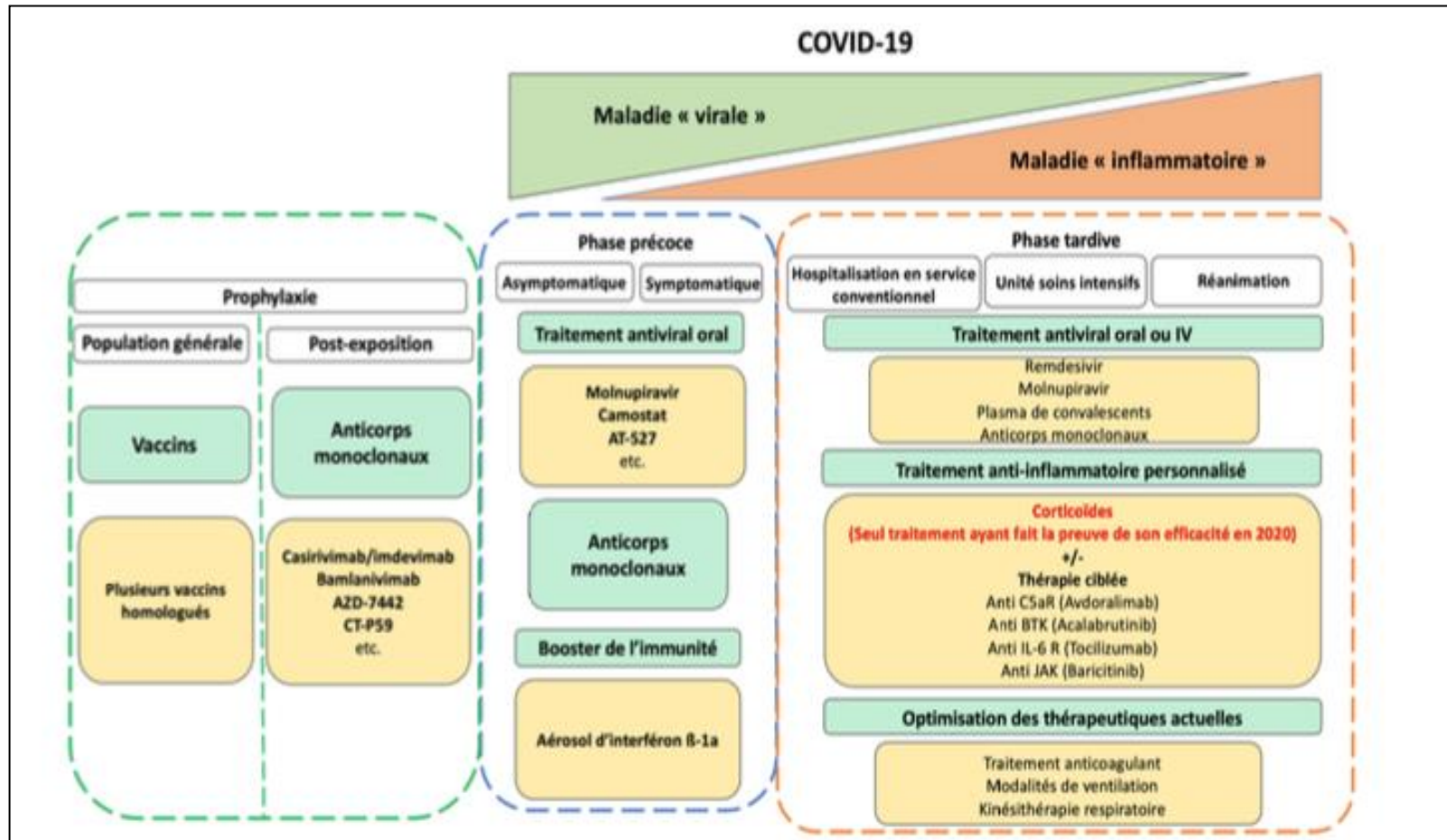
50-75%
Sévère

>75%
Critique

Surface de l'atteinte
pulmonaire > 25% : risque
évolution défavorable

Danzi GB *et al.* Eur Heart J 2020 Mar
Yuan M *et al.* PLoS One 2020 Mar
Grillet F *et al.* Radiology 2020 Apr
Li K *et al.* Invest Radiol 2020 Jun

ARSENAL THERAPEUTIQUE 2021



Post exposition – Phase précoce

- Antiviraux
- Interféron
- AC monoclonaux

Hydroxychloroquine - azithromycine

• Hydroxychloroquine

	Efficacité en prophylaxie pré-exposition	Efficacité en prophylaxie post-exposition	Efficacité forme bénigne (ambulatoire)	Efficacité forme modérée/sévère/critique (hôpital)	Toxicité
Effet	NON	NON	NON	NON	OUI <i>Toxicité cardiaque notamment en association avec azithromycine</i>
Référence	Abella et al. (50)	Boulware et al. (7) Mitja et al. (8)	Skipper et al. (16) Mitja et al. (51)	Cavalcanti et al. (26) Discovery (25) Solidarity (12) Recovery (27)	Fiolet et al.(28)

Ni les données pré-cliniques et en particulier les études sur modèle de primates non humains, ni l'analyse des études randomisées contrôlées y compris celles récemment publiées, ne permettent l'identification d'étude méthodologiquement robuste pour étayer la possible utilisation d'HQC avec ou sans azithromycine, en ambulatoire comme en hospitalisation, que ce soit en curatif, en pré exposition ou en post exposition.

- Les données de pharmacovigilance incitent à la prudence en raison des effets indésirables potentiellement graves, en particulier cardio-vasculaires.

azithromycine

- **Azithromycine**

In vitro : efficacité de l'azithromycine sur des modèles précliniques d'infections virale

In vivo : absence d'efficacité avec HCQ ou seule

Pharmacovigilance : associée à HCQ, profil de toxicité cardiaque (QT)

Non recommandé par OMS et principaux pays

Molécules antivirales

- **Lopinavir - ritonavir**

Absence d'efficacité, non recommandé, toxicité rénale

- **Ivermectine** : antiparasitaire

A l'heure actuelle, aucune donnée ne permet de recommander l'utilisation de l'ivermectine pour prévenir ou traiter une infection au SARS-CoV-2. De plus, il n'existe aucune donnée concernant la sécurité de son utilisation dans cette indication.

- **Colchicine** :

L'efficacité de la colchicine dans la prévention ou le traitement des infections à COVID-19 n'a pas été démontrée. Son utilisation ne peut donc pas être recommandée.

- **Statines** :

Absence d'efficacité, non recommandé.

Interféron

Rationnel

La production des Interférons (IFN) est une des premiers éléments de la réponse immunitaire innée à l'infection à SARS-CoV-2.

la production et l'activité des interférons de type I sont fortement diminuées chez les patients présentant une forme grave de Covid-19

Etudes

Etudes avec l'IFN β -1a par nébulisation (Solidarity) et IFN alfa

Résultats

Absence d'éléments scientifiques significatifs démontrant une efficacité d'une administration d'IFN de type I (IFN α et IFN β) chez des patients au stade précoce de l'infection à SARS-CoV-2

Etude Coverage ambulatoire : IFN inhalée

Anticorps monoclonaux

- **BAMLANIVIMAB** en monothérapie
- **CASIRIVIMAB et IMDEVIMAB 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion des laboratoires ROCHE**
- **BAMLANIVIMAB et ETESEVIMAB 700 mg/20 mL solutions à diluer pour perfusion des laboratoires LILLY.**

Mécanisme : empêche la pénétration du virus dans les cellules et limite sa réplication pour neutraliser le virus à la phase précoce de l'infection.

Intérêt :

Clairance plus rapide de la charge virale et réduction de la durée des symptômes (baisse de la transmissibilité)

Réduction du taux d'hospitalisation à un mois

Cible : patients à haut risque de forme grave

Anticorps monoclonaux

Indications : traitement des formes symptomatiques légères à modérées de la COVID-19 chez les adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. Les patients ne doivent pas nécessiter une oxygénothérapie du fait de la COVID-19.

Pour être éligibles au traitement, les patients doivent être en capacité de **recevoir le traitement dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes**

- Protocoles temporaires d'utilisation 2021
- Voie parentérale en hôpital de jour (Hôpital)
- 100 établissements en France
- Risque d'émergences de résistances (suivi virologique)

Anticorps monoclonaux : cibles

1. Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements:

- Chimiothérapie en cours
- Transplantation d'organe solide
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse
- Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur
- Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines
- Traitement immunosuppresseur incluant rituximab

2. Les patients à risque de complications :

- *Les patients parmi la liste suivante quel que soit l'âge :*
 - Fibrose pulmonaire idiopathique
 - Sclérose latérale amyotrophique
 - Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes
 - Myopathies avec capacité vitale forcée <70%
 - Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)
 - Trisomie 21

Anticorps monoclonaux :

cibles

Les patients entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies suivantes :

- Obésité (IMC>30)
- BPCO et insuffisance respiratoire chronique
- Hypertension artérielle compliquée
- Insuffisance cardiaque
- Diabète (de type 1 et de type 2)
- Insuffisance rénale chronique

3. Les patients de plus de 80ans

Phase tardive

- Standard of care (SOC)
- Immunomodulateurs
- Antiviraux
- Plasma de convalescents
- Autres

Corticoides : pilier de l'arsenal thérapeutique

Prescription d'une **corticothérapie** chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec des symptômes évoluant depuis une semaine au moins :

- en service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique ;
 - **avec oxygéo-requérance** définie par une $SpaO_2 \leq 94\%$ en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
 - âgés de moins de 70 ans
-
- après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale ;
 - o chez les patients âgés de plus de 70 ans ; ou chez les femmes enceintes.

Corticoides

Prescription de **dexaméthasone (DXM)**, à la posologie de 6 mg/j à dose fixe, pour une durée de 10 jours au maximum :

- à défaut, en cas de tension d'approvisionnement, prescription de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours ;
- ou prescription d'hydrocortisone en dernière intention à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours (avec une décroissance possible sur 3 à 4 jours) ;

Administration de la corticothérapie par voie orale, chaque fois que cela est possible (absence de troubles digestifs, de troubles de la conscience, de troubles de déglutition), d'emblée ou en relais d'une administration intraveineuse.

4) Ne pas prescrire de corticoïdes chez les patients hospitalisés non oxygéno- requérants et les patients ambulatoires

Anticoagulants

- Dans les formes modérées de covid-19 chez des patients non oxygéo-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 ;
- Dans les formes sévères ou graves de covid-19 (oxygéo-dépendance ou ventilation mécanique) :
 - Prophylaxie par HBPM ou fondaparinux selon les posologies habituelles pour une durée de 7 minimum à 14 jours maximum en règle générale [71] ;
 - Éventuellement, chez des patients à haut risque thrombotique et faible risque hémorragique :
 - Prophylaxie par HBPM à doses majorées en soins non critiques
 - Enoxaparine 6000 UI x 1 / jour si poids > 100 kg ou IMC > 30 kg/m² ;
 - Enoxaparine 4000 U x 2 / jour si poids supérieur à 120 kg ou IMC > 40 kg/m² ;
 - Prophylaxie par HBPM à doses majorées en soins critiques :
 - Enoxaparine 4000 UI x 2 / j ;
 - Enoxaparine 6000 U x 2 / jour si poids supérieur à 120 kg ou IMC > 40 kg/m².
 - Si antécédent de MTEV ou obésité massive avec IMC > 40 kg/m² ou cancer ou formes très inflammatoires et faible risque hémorragique, éventuellement prolongation de la thromboprophylaxie au-delà du 14^{ème} jour pour une durée maximale de 6 semaines.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/mn)
 - Prophylaxie par HNF selon les posologies préconisées de 5000 UI x 2 à 3 / jour par voie sous-cutanée ou 200 UI/kg/jour par voie IV.
- En cas de thromboses itératives de cathéters ou de circuits d'épuration extra-rénale associées à une augmentation significative des D-Dimères et en l'absence de risque hémorragique, envisager la prescription de doses curatives d'héparine, HBPM, ou HNF si insuffisance rénale sévère.
- Le suivi biologique des traitements hépariniques à posologie prophylactique est suggéré par certains [66,67]. Cependant, il n'existe pas de validation clinique des seuils proposés.
- La surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour forme sévère de covid-19 devrait comprendre au moins 3 fois par semaine : numération plaquettaire, temps de Quick, TCA, dosage de fibrinogène et D-Dimères, notamment pour dépister une évolution défavorable vers une CIVD, fréquemment observée dans les infections à SARS-CoV2.

Anti-infectieux

Covid 19 ambulatoire

ne pas prescrire systématiquement une antibiothérapie en cas de suspicion diagnostique de Covid-19 ou de Covid-19 confirmé y compris pour les patients recevant un traitement immunomodulateur ou une corticothérapie ;

Patient hospitalisé pour Covid-19 confirmé

ne pas prescrire systématiquement une antibiothérapie, réaliser un bilan microbiologique et dans l'idéal une tomодensitométrie thoracique si des signes de surinfection apparaissent (reprise de la fièvre associée à une toux grasse, des expectorations purulentes, ...).

Une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique 1 g x 3 /j (pristinamycine 1 g x 3/j si allergie vraie aux bêta-lactamines) ou céphalosporines de 3ème génération (C3G) en première intention peut être débutée dans cette situation et doit être réévaluée après résultats

Tocilizumab

- L'expression et la production de cytokines pro-inflammatoires sont particulièrement fréquentes dans les formes graves de pneumonies à Sars-Cov-2. Dans ce contexte, l'utilisation d'IL-6 récepteur antagoniste (IL-6 RA), en particulier le Tocilizumab, a été testé dans les formes graves de pneumonies à SARS-CoV-2
- Essais non concluants
- Non recommandé en dehors d'essais cliniques
- Toutefois, en cas d'aggravation incontrôlée en dépit d'un traitement standard (SOC) incluant la dexaméthasone, en situation de sauvetage chez des patients présentant un **état hyper-inflammatoire persistant** (fièvre, CRP élevée, ferritine élevée), en l'absence de surinfection bactérienne ou fongique, l'utilisation du tocilizumab pourrait être laissée à la responsabilité du prescripteur après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque.
- **Etude CORIMUNO-TOCIDEX en cours (DXM vs DXM et tocilizumab)**

Remdesivir

- Le remdésivir (GS-5734), analogue nucléotidique de l'adénine, est une prodrogue métabolisée sous forme active en nucléoside triphosphaté (remdésivir triphosphate, analogue de l'adénosine triphosphate). Elle s'incorpore dans l'ARN par une ARN polymérase ARN-dépendante de SARS-CoV2, modifiant ainsi la terminaison de l'ARN viral au moment de la réplication.
- Niveau de preuve de l'efficacité du remdésivir jugée faible (délais d'amélioration clinique, sans aucun effet décrit sur la mortalité, et sans aucune donnée virologique rendue disponible à ce jour).
- Cibles : patients hospitalisés avec Covid-19 de gravité modérée, avec oxygène-requérance équilibrée par une oxygénothérapie conventionnelle (5 à 10 jours)
- Non recommandé par OMS, à utiliser dans le cadre d'études cliniques randomisées

Plasma de convalescents

- Etude Recovery : > 5000 patients
Absence d'efficacité
- Selon HCSP : l'indication d'une transfusion de plasma de convalescents pourrait se discuter, dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, chez des patients lymphopéniques B présentant une forme prolongée de Covid-19 et ne développant pas de réponse immunitaire humorale vis-à-vis de SARS-CoV-2.
- Etude Coviplasm (France) en cours ...

Thérapeutiques adjuvantes

- **Vitamine C**

Il n'existe aucune donnée disponible ce jour pour recommander l'utilisation de vitamine C pour le traitement des patients atteints de Covid-19.

- **Vitamine D**

Il n'existe aucune donnée robuste disponible ce jour pour recommander l'utilisation de vitamine D pour le traitement des patients atteints de Covid-19.

- **Zinc**

Il n'existe pas suffisamment de données disponibles ce jour pour recommander l'utilisation du zinc pour le traitement des patients atteints de Covid-19.