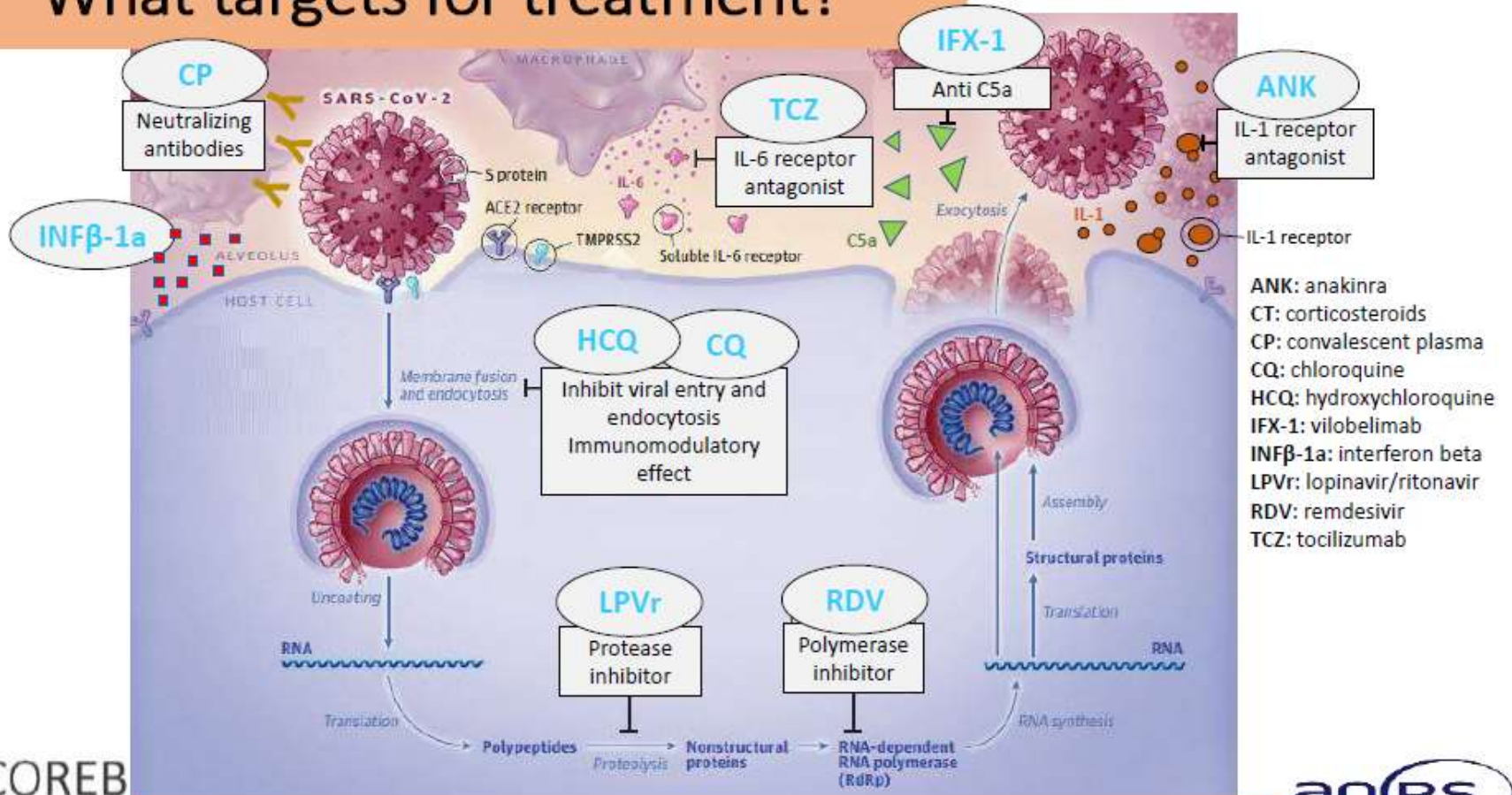


# TRAITEMENTS DE LA COVID

Y A-T-IL DU NOUVEAU ?

Léa COLOMBAIN – SMIT – 29/03/21

# What targets for treatment?



# COVID-19 Treatment

- **Dexamethasone** is the first drug to show life-saving efficacy in patients infected with COVID-19
- More data from clinical trials are needed

## Classes of treatment

### Anti viral effect

(Hydroxy)chloroquine

Ivermectin

Lopinavir/ritonavir

Remdesivir

### Monoclonal antibody

Tocilizumab

Vilobelimab

LY CoV 555/016

Anakinra

REG CoV2

### Immunomodulatory effect

Corticosteroids

INF $\beta$ -1a

Janus Kinase (JAK) inhibitor

### Passive immunity

Convalescent  
plasma

# BIBLIOGRAPHIE ÉVOLUTIVE



## **COVID-19**

### **Selection of peer-reviewed articles**

Special focus on Pharmaceutical and non-Pharmaceutical interventions starting from 18-06-20

UPDATE OF  
25 MARCH 2021

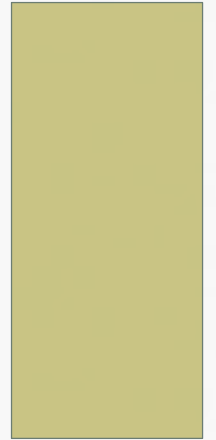
<https://reacting.inserm.fr/covid-19-resources-2/>

# QUELQUES DERNIERS ARTICLES

- Nature Commun. 19/03/21: Favipiravir in vivo chez le hamster
  - Fortes doses entraînent une activité antivirale
  - Plutôt en prévention : qd CV basse
- Cell 20/03/21: Echappement des variants brésiliens et sud africains au Ac Mc
  - Partiellement R pour la casirivimab
  - Complètement R pour le bamlanivimab
- JAMA 19/03/21: relation entre le taux de vitamine D et taux de positivité PCR COVID
  - Dans population blanche: pas d'association significative
  - Dans population noire: peut être si 30-39,9 ng/ml
- Lancet 04/03/21: azithromycine en ambulatoire chez les patients suspects de COVID
  - Pas d'intérêt pour diminuer risque d'hospitalisation chez les patients à risque en prévention
- JAMA 04/03/21: effet de l'ivermectine sur la durée des symptômes chez des patients avec COVID modéré
  - Pas de diminution significative de la durée des symptômes
- Nature, 16/03/21: clofazimine
  - Efficacité in vitro et in vivo chez le hamster
  - Po et peu chère
  - En association avec remdisivir pour les PVD ?

# ANTICORPS MONOCLONAUX ATU-C

PEC DES PATIENTS COVID 19 À RISQUE DE FORME  
GRAVE



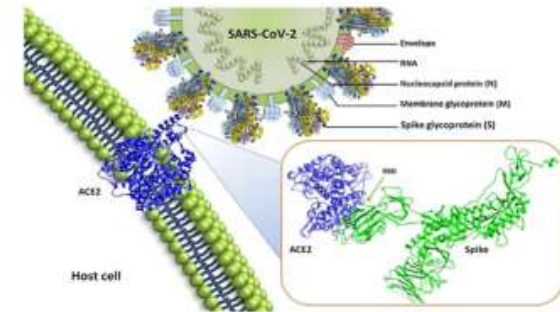
# CONTEXTE

- Urgence sanitaire
- Besoin thérapeutique inexistant
- Hypothèse d'un bénéfice clinique
- Faible risque de sélection de variant (bithérapie)
- Attente des résultats phase 3
- Pas de hiérarchisation possible des 2 stratégies

# Histoire naturelle et intervention thérapeutique

	Asymptomatic or Presymptomatic	Mild Illness	Moderate Illness	Severe Illness	Critical Illness
Features	Positive SARS-CoV-2 test; no symptoms	Mild symptoms (e.g., fever, cough, or change in taste or smell); no dyspnea	Clinical or radiographic evidence of lower respiratory tract disease; oxygen saturation $\geq 94\%$	Oxygen saturation $< 94\%$ ; respiratory rate $\geq 30$ breaths/min; lung infiltrates $> 50\%$	Respiratory failure, shock, and multiorgan dysfunction or failure
Testing	Screening testing; if patient has known exposure, diagnostic testing	Diagnostic testing	Diagnostic testing	Diagnostic testing	Diagnostic testing
Isolation	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Proposed Disease Pathogenesis					
Potential Treatment					
Management Considerations	Monitoring for symptoms	Clinical monitoring and supportive care	Clinical monitoring; if patient is hospitalized and at high risk for deterioration, possibly remdesivir	Hospitalization, oxygen therapy, and specific therapy (remdesivir, dexamethasone)	Critical care and specific therapy (dexamethasone, possibly remdesivir)

- Anticorps monoclonaux IgG1 neutralisants ciblant RBD/Spike
  - Attachement ACE2, entrée, réplication virale
  - Efficacité variable sur les variants
  - Risque théorique de sélection



Gandhi, NEJM 2020; Chailendra, VirusDis 2020

Pr Guillaume Martin-Blondel

Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Toulouse

& Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (Infinity)  
INSERM UMR 1291 - CNRS UMR 5051 - Université Toulouse III



# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Etudes de phase 2
  - Critères de jugements principaux : paramètres viro
  - Gottlieb, JAMA 2021 et Weinreich, NEJM 2021
- Données de phase 3
  - CO CROI 09/03/21 (Dougan et al, O'Brien et al)
    - Dougan : Bam 2800 mg + Été 2800 mg
      - diminution de 70 % RR de décès ou hospitalisation à J29
      - décroissance plus rapide de la CV NP
      - Covid léger à modéré
    - O'Brien: Casi 1200 mg et Imde 1200 mg
      - Sous cutané
      - asymptomatiques, PCR nég, cas contact
      - Diminution de 51 % du risque de faire COVID symptomatique ou non
      - décroissance plus rapide de la CV NP
    - Pas de données sur la sélection de variants
- Pas de données publiées aux doses de Bam/été recommandées dans l'ATUc
  - Blaze-I et Dougan : 2800 / 2800 mg
  - Basé sur justification de la FDA sur des données pré cliniques de modélisation pharmaco, qui montreraient équivalence in vitro (non publié)
  - Risque émergence de variants ?

# Mises en garde des sociétés savantes

## Communiqué SPILF : Place du Bamlanivimab au cours de la COVID-19 Le 10 mars 2021.

Le groupe de recommandations de la SPILF considère que l'utilisation du Bamlanivimab ne doit pas être recommandée en monothérapie, en raison de l'absence d'intérêt clinique démontré dans les essais. Seule une utilisation dans des essais cliniques est pour l'instant concevable.

Plus largement à ce jour il n'existe aucun exemple d'efficacité d'une administration d'anticorps dans le cadre d'une infection virale cliniquement déclarée.

Les essais cliniques contre placebo validés, n'ont pas montré de diminution significative de la charge virale dans le rhinopharynx ni de bénéfice clinique sur l'évolution de la maladie quelque soit la forme clinique.

Par ailleurs, les données in vitro ne montrent aucune efficacité sur les variants sud africains ou brésiliens.

Enfin, l'utilisation d'un anticorps monoclonal en monothérapie favorise l'émergence de variants, ce qui peut limiter l'efficacité de futures thérapies combinées (combinaisons d'anticorps monoclonaux ou associations monoclonaux/antiviraux) et des vaccins.

## Communiqué SPILF Place des combinaisons d'anticorps monoclonaux dans le traitement des infections à SARS-COV2

La SPILF s'est précédemment exprimée sur la monothérapie par le Bamlanivimab (1).

La SPILF prend acte de l'ATU de cohorte concernant les combinaisons d'anticorps monoclonaux actuellement disponibles (bamlanivimab associé à etesivimab et casirivimab associé à imdevimab).

Dans ce contexte, la SPILF a analysé les résultats publiés et validés des essais randomisés sur ce sujet (2, 3), et pris en compte les recommandations de l'IDSA (4).

La SPILF émet des réserves sur l'utilisation systématique de ces combinaisons pour l'ensemble des patients définis par l'ATU :

- Les posologies retenues dans l'ATU pour bamlanivimab et etesivimab sont inférieures à celles évaluées dans l'essai clinique (2).
- Aucun des 2 essais n'a démontré l'impact de ces traitements sur la réduction de mortalité, sur le risque d'admission en soins intensifs, et sur la durée de séjour pour les patients hospitalisés
- Une partie importante des patients inclus dans les deux essais ne semble pas présenter les critères cliniques de haut risque de formes graves
- Dans l'essai évaluant casirivimab et imdevimab (3), aucun bénéfice virologique n'est observé chez les patients ayant une sérologie SARS-CoV2 positive à l'inclusion
- Les deux études (2, 3) ont étudié la réduction de la charge virale rhinopharyngée, sans démonstration d'un bénéfice clinique, dans les populations étudiées

Des essais thérapeutiques sont indispensables pour évaluer l'efficacité (réduction de mortalité, risque d'admission en soins intensifs, durée de séjour pour les patients hospitalisés) de ces combinaisons, chez des patients à haut risque de complications. Les éventuelles prescriptions devraient privilégier ces essais cliniques. Le profil de tolérance et les demi-vies de ces combinaisons seront des atouts en faveur de leur utilisation dans les indications prévues par l'ATU, lorsque leur bénéfice sera démontré.

10/03/21  
Monothérapie Bam

23/03/21  
Bithérapies

# INDICATIONS

## 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 immunodépresseur
- Traitement par corticoïde >15 mg/semaine
- Traitement immunodépresseur incluant rituximab

## Les patients de plus de 80 ans

## 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

### ○ 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

# INDICATIONS

- > 18 ans
- formes **symptomatiques** légères à modérées (pas d'O2)
  - SpO2 AA > 94 %
- test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif
- à risque élevé d'évolution vers une forme grave (cf diapo précédente)
- **délai maximum de 5 jours après le début des symptômes.**
- Pas de données en post vaccination, possible « si jugé nécessaire »

# PRODUITS DISPONIBLES

- 20 flacons de bamlanivimab 700mg
- 40 flacons de bamlanivimab 700mg+ 80 flacons d'etesevimab 700mg, soit 40 traitements de 3 flacons
- 10 flacons de casirivimab 1200mg – imdevimab 1200mg, soit 10 traitements d'1 flacon

# PEC HOSPITALIÈRE

- Suite à appel infectiologue
- Hospitalisation de jour
  - Demande d'ATU
  - Contrôle PCR + CT
  - Perfusion 1h + surveillance 1h
- Suivi à J7
  - Cs
  - PCR + CT
    - Si diminution CV significative
      - Suivi à M1 par téléphone
    - Si diminution CV non significative
      - Suivi hebdomadaire par PCR + CT

# EFFETS INDÉSIRABLES

- À déclarer immédiatement
  - sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)
  - ou via le Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse : 05 61 25 51 12

# AU TOTAL : PEC À DOMICILE

- CI AINS mais poursuite tt habituel avec plus petite dose efficace
- Pas d'ATB systématique
- Prophylaxie anti thrombotique si à risque (alitement, O2)
  - Enoxaparine 4000 UI/ jour
  - Si IMC > 40, cancer actif, atcd EP ou TVP, thrombophilie : enoxaparine 6000 UI/ jour
- Ac monoclonaux
- Oxygène
  - Discussion avec référent COVID hospitalier
  - Max 4l/mn
  - En sortie d'hospitalisation
  - En amont de l'hôpital
- Dexaméthasone J 7 , > 3l/mn, CRP > 50
  - 6mg/ jour 10 jours
  - Prednisone 40 mg

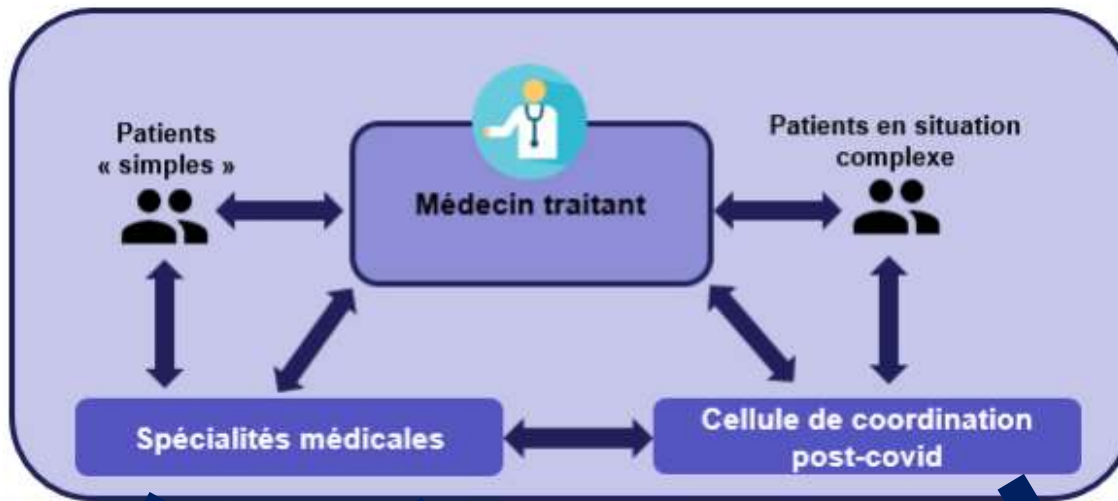




# COVID LONG

CIRCUIT VILLE-HÔPITAL

# ORGANISATION DU SUIVI



Cs initiales

HDJ

- Conseils téléphoniques
- Ressources bibliographiques