

Actualités thérapeutiques

Dr Alexandre Bleibtreu

01/02/2022



Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- Liens durables ou permanents :
 - AP-HP, SPILF,
 - Bill Gates (je travaille sur PC, Apple j'ai un iPhone)
- Interventions ponctuelles : Advanz, Gilead, Astellas, InnoVIIV, Menarini
- Intérêts indirects : Astellas, Eumedica, Pfizer, MSD, Ipsen, Sanofi, Shionogi, Janssen, InnoViV, Neu Tiger

[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

QQ notions
pour se mettre
d'accord

- Outocme : CV, Réa, Mortalité a J28, Mortalité à J60/sortie
- Les malades sont résistants la preuve ils resistent aux docteurs
- Primum non nocere
- Faire n'est pas forcément bien faire
- Seul le temps tranchera

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

- HCQ/CQ
- IVM
- Vitamines C, D
- AINS
- Aspirine
- Lopinavir/r,
Darunivair/r
- Zinc, Selenium
- Interféron
- IEC
- AZM
- Antibiothérapie
systématique
- Bamla
- Homéopathie
- Magnétisme
- Jeune intermittent
- colchicine

Ce qu'il faut vraiment faire

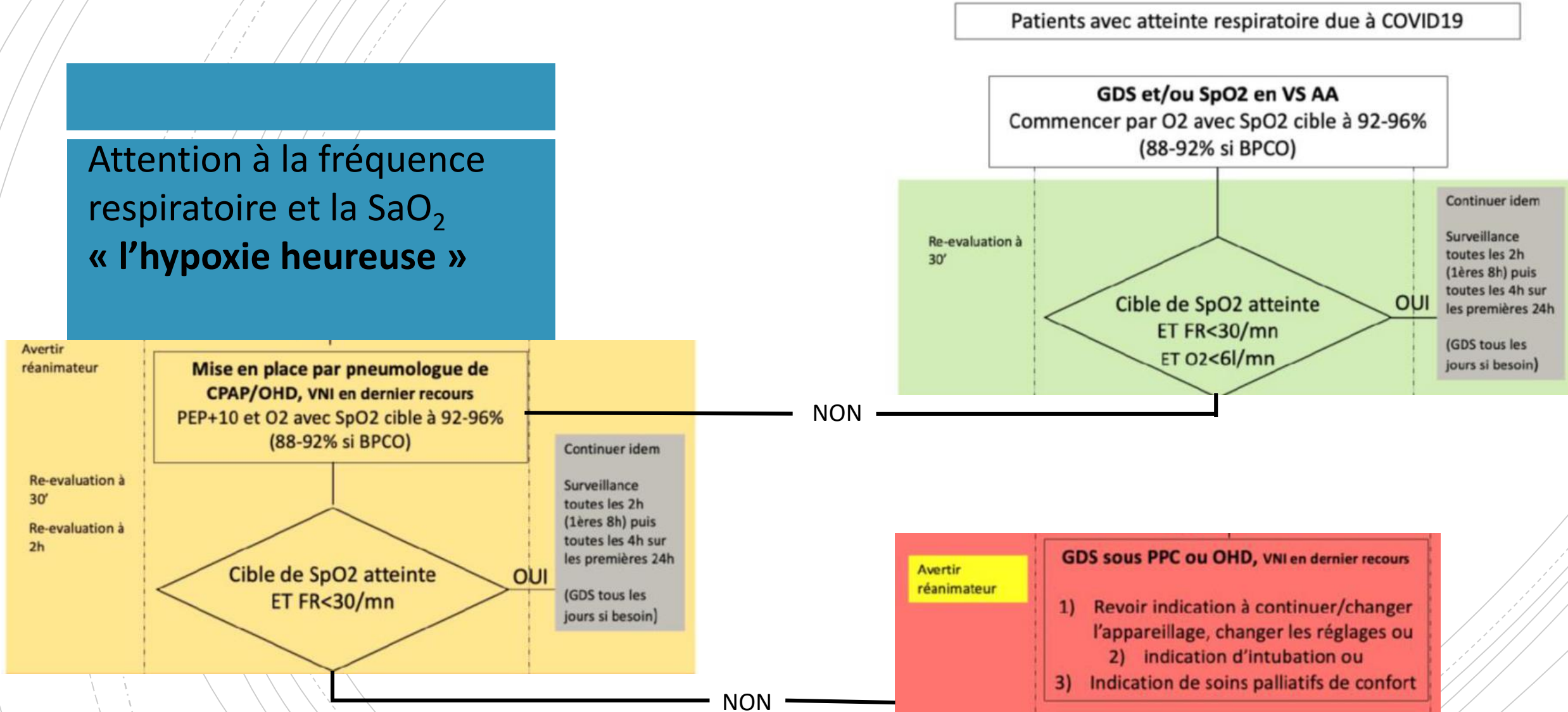
02

Corticoides

Anticoagulation préventive
simple

Oxygène

Attention à la fréquence respiratoire et la SaO₂
« l'hypoxie heureuse »



Corticoides
=
DXM 6mg 10j

- **Indication:** pneumonie COVID-19 requérant une oxygénothérapie
- **Bénéfice seulement si initiée au-delà de J5 des symptômes**
- **Dexaméthasone 6 mg/j IV ou PO pour une durée maximum de 10 jours**
- **Effets Indésirables :**
 - hyperglycémie transitoire
 - Aspergillose

Corticoides et CAPA

Pas de surmortalité
associée

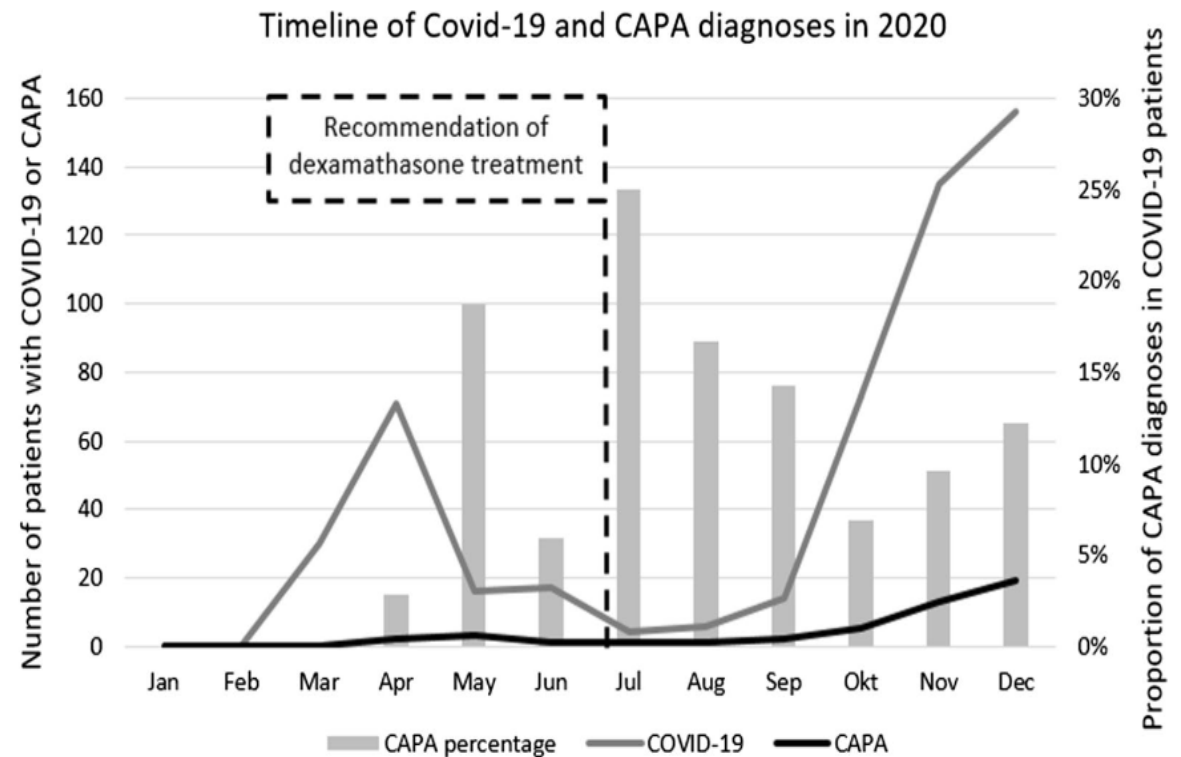


Fig. 2 Time course of COVID-19 and CAPA diagnoses in 2020. The line chart shows the number of COVID-19 admissions to our ICUs (grey) and the CAPA cases below (black). The bar chart in the background shows the percentage of CAPA cases within monthly admissions. The dotted vertical line indicates the point at which the hospital-wide recommendation for early dexamethasone treatment (6 mg, once daily for 10 days) was introduced

Table 4 Results of the multivariable analyses for risk factors for CAPA

	Cases control cohort <i>n</i> = 215				Mechanically ventilated patients only <i>n</i> = 173			
	<i>p</i> value	OR	95% CI for OR		<i>p</i> value	OR	95% CI for OR	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Male gender	0.068	2.564	0.932	7.051	0.160	2.102	0.745	5.929
Age (years)	0.490	1.012	0.978	1.047	0.208	1.024	0.987	1.062
Dexamethasone therapy	0.031	3.110	1.112	8.697	0.036	3.039	1.076	8.583
BMI (kg/m ²)	0.409	1.024	0.968	1.083	0.320	1.031	0.971	1.094
SAPS on admission	0.000	1.063	1.028	1.098	0.002	1.055	1.020	1.091
Corticosteroids on admission	0.099	2.373	0.850	6.622	0.211	1.927	0.690	5.384
Lung disease	0.437	1.352	0.632	2.894	0.483	1.319	0.608	2.859
Renal disease	0.059	2.722	0.963	7.693	0.170	2.136	0.722	6.323
Diabetes	0.981	0.991	0.446	2.199	0.890	0.944	0.418	2.132
Cancer	0.375	1.794	0.493	6.524	0.426	1.697	0.462	6.240

P-value ≤ 0.05 was defined as statistically significant and presented as bold
SAPS, simplified acute physiology score; OR, odds ratio; BMI, body mass index

Anticoagulants
=
Préventif

- Pas d'essais spécifiques comparant OUI/NON ou les différents régimes
- Coagulopathie est une réalité
- Tous les COVID-19 n'ont pas de thrombose
- Si doute éliminer TVP/EP
- Si TVP/EP = Anticoagulation efficace
- Pas de TVP/EP = Anticoagulation préventive adaptée au poids et à la fonction rénale
- Signal dans certaines études de sur-risque de saignement avec anticoagulation efficace
- Pas de bénéfice démontré pour les protocoles renforcés

Antibiotiques
Pas
automatiques

- **Un COVID-19 qui crache = infecté**
- Documenter
- Traitement adapté de spectre le plus restreint possible
- Durée standard
- Pb des PAVM récidivantes :
 - Durée
 - bithérapie

Ce qui se discute
encore

Des niches et des
débats...

- **Immunomodulateurs**
 - Anti-IL-6
 - Anti-IL-1
 - Inhibiteurs de JAK
 - Plasma de convalescents
- **Antiviraux**
 - Remdesivir
 - Molnupiravir
 - Nimratelvir
 - Ac Monoclonaux
- **Fluvoxamine**

**Rappel des cas considérés
comme à risque et éligibles
au traitement pré-exposition**

- Receveurs de **greffes d'organes solides**,
- Receveurs d'une **greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques**,
- Patients souffrant d'une **hémopathie lymphoïde** (leucémies myéloïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (chimeric antigen receptor) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques),
- Patients recevant un traitement par **anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton** ou **azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil**,
- Sujets porteurs d'un **déficit immunitaire primitif**

<https://www.prophylaxie-tixagevimab-cilgavimab.fr/>

Rappel des cas
considérés
comme à risque et
éligibles au
traitement curatif

**Les patients de 80 ans et plus ;
Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une
pathologie ou à des traitements :**

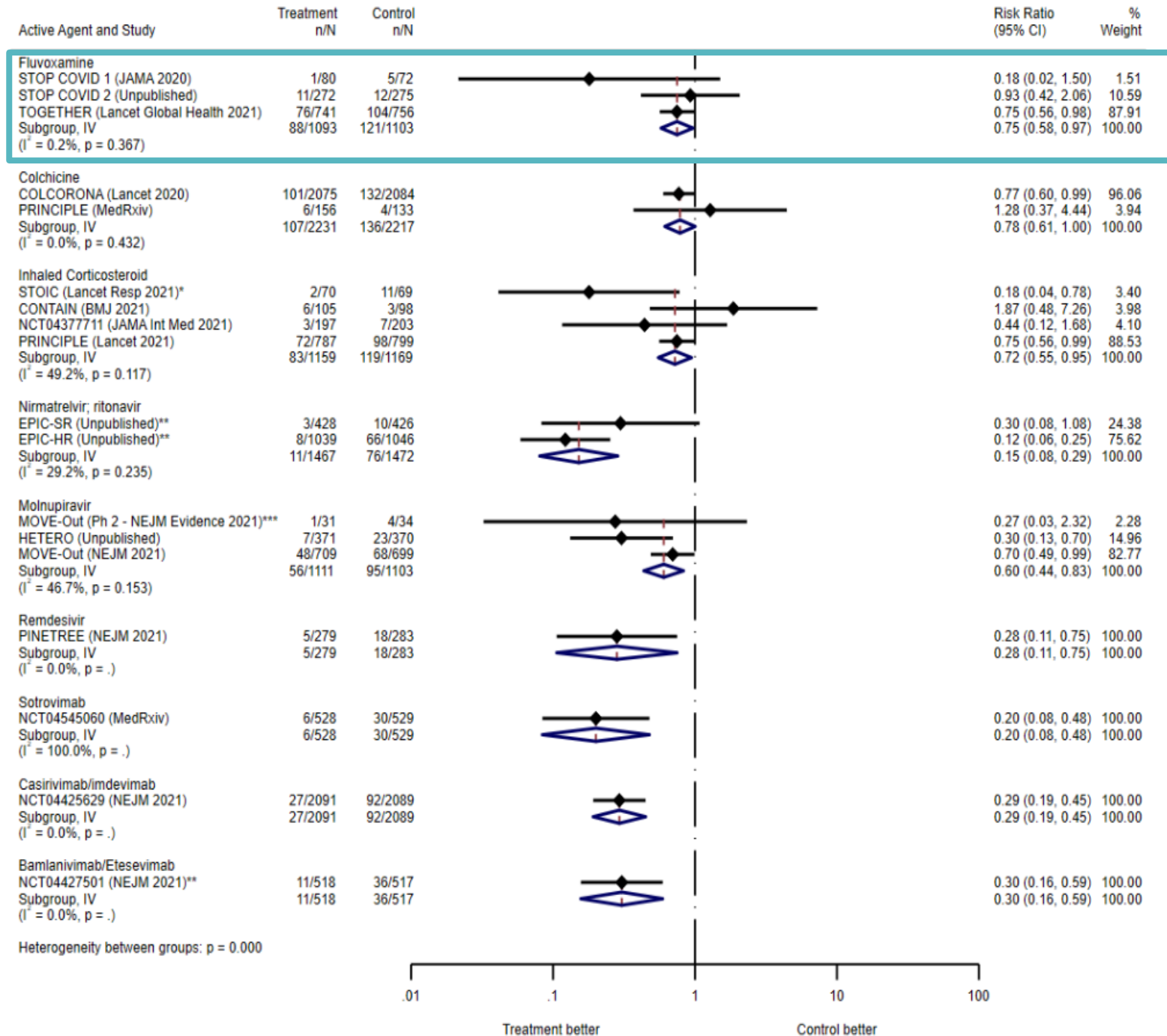
Chimiothérapie en cours,
Transplantation d'organe solide,
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
Lupus systémique ou vasculaire avec traitement
immunosuppresseur,
Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent
prednisonne pendant plus de 2 semaines,
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab ;

Les patients à risque de complications :

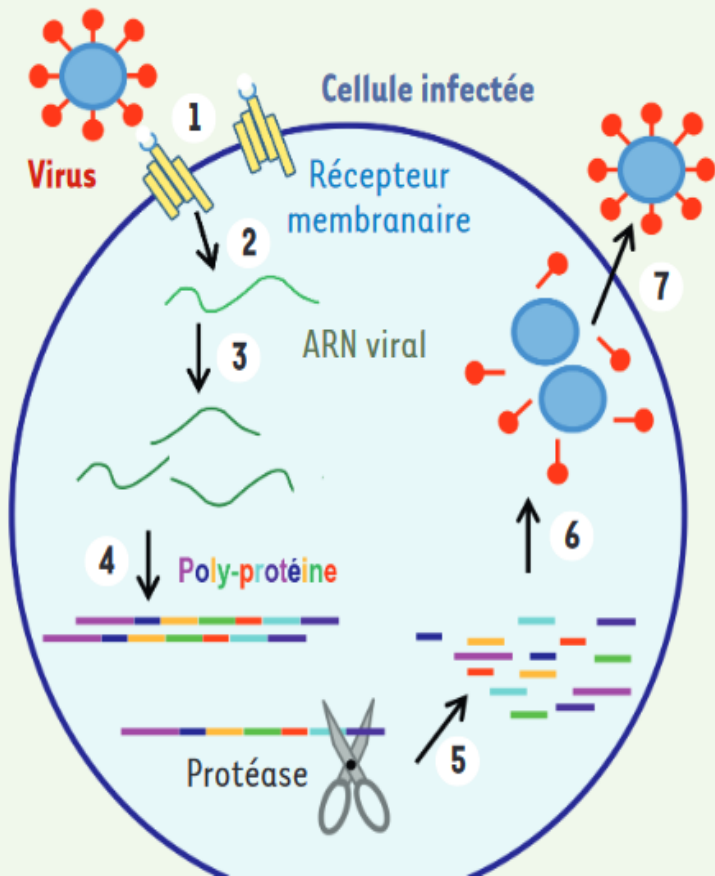
Obèse (IMC > 30 kg/m²),
BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
Hypertension artérielle compliquée,
Insuffisance cardiaque,
Diabète (de type 1 et de type 2),
Insuffisance rénale chronique,
Autres pathologies chroniques.

Si de demande sotrovimab curatif: <https://www.sotrovimab-accesprecoce.fr>

ambulatoires Le(s)quel (s)?



Inhibiteur de la Protéase M^{Pro} de SARS-CoV-2



Les différentes étapes de la production des coronavirus par une cellule infectée

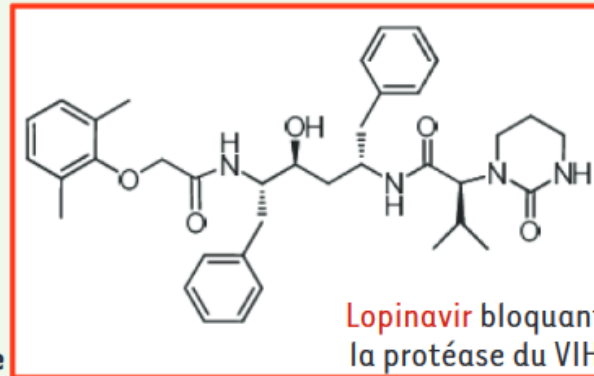
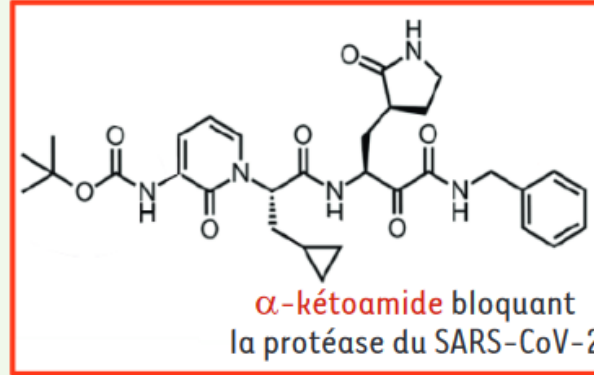
- 1 : Liaison du virus à un récepteur de la membrane cellulaire
- 2 : Entrée du virus et relargage de l'ARN viral dans la cellule
- 3 : Production d'ARN viral grâce à la réplicase
- 4 : Traduction de l'ARN en protéines
- 5 : Coupure de la poly-protéine par la protéase virale
- 6 : Assemblage des particules virales (virions)
- 7 : Libération des virions à l'extérieur de la cellule

Principe d'action des inhibiteurs de protéases (IP)

Protéase active **Protéase bloquée**



Assemblage viral **Pas d'assemblage possible**

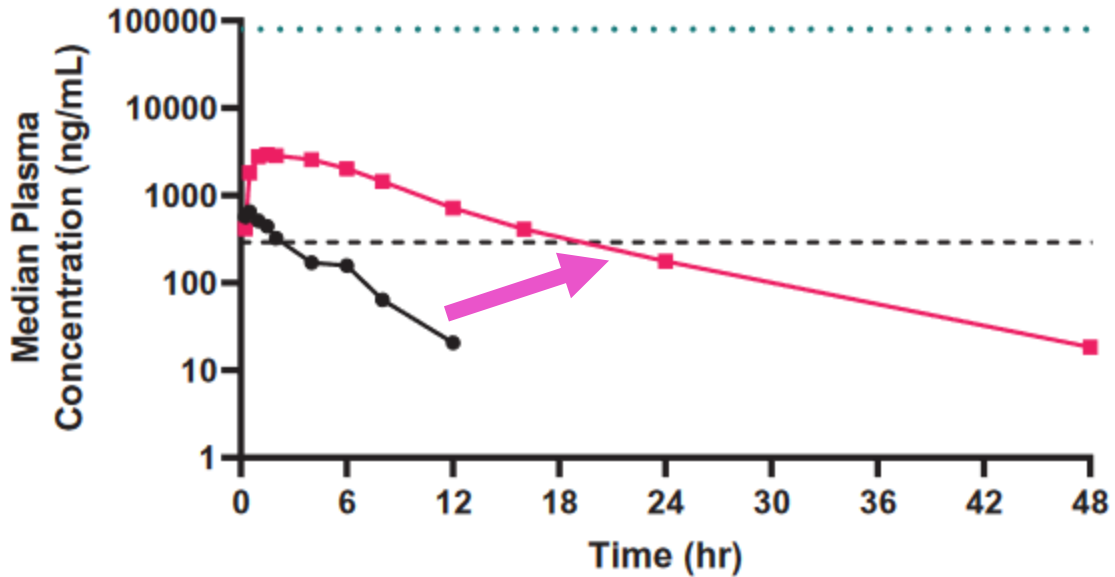


Nirmatrevir

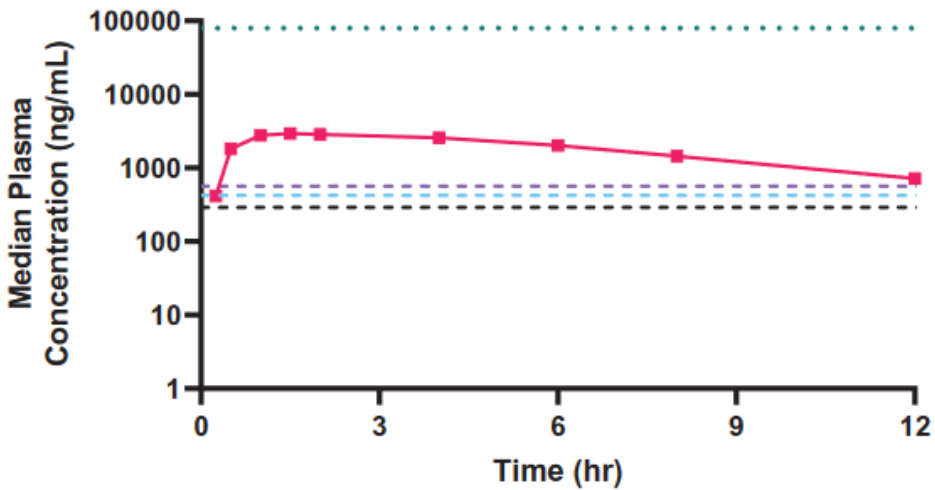
<https://doi.org/10.1051/medsci/2020106>

NIRMATRELVIR/r

C

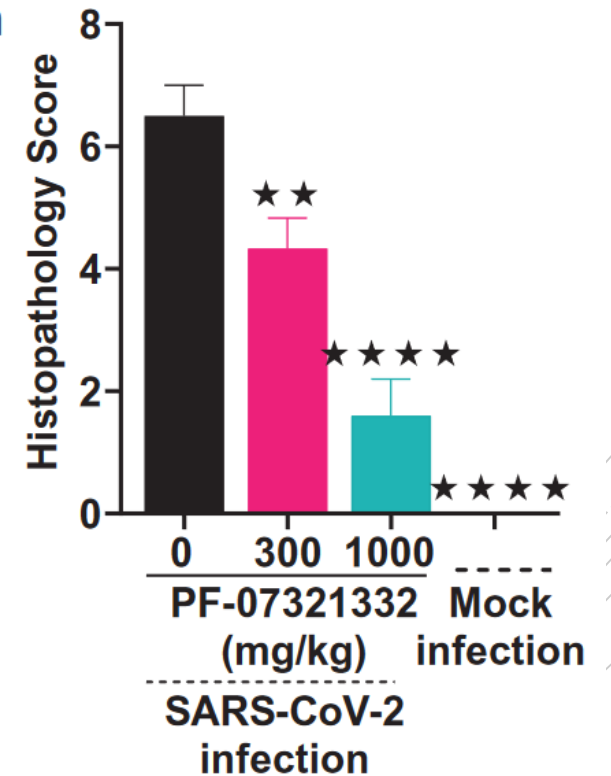
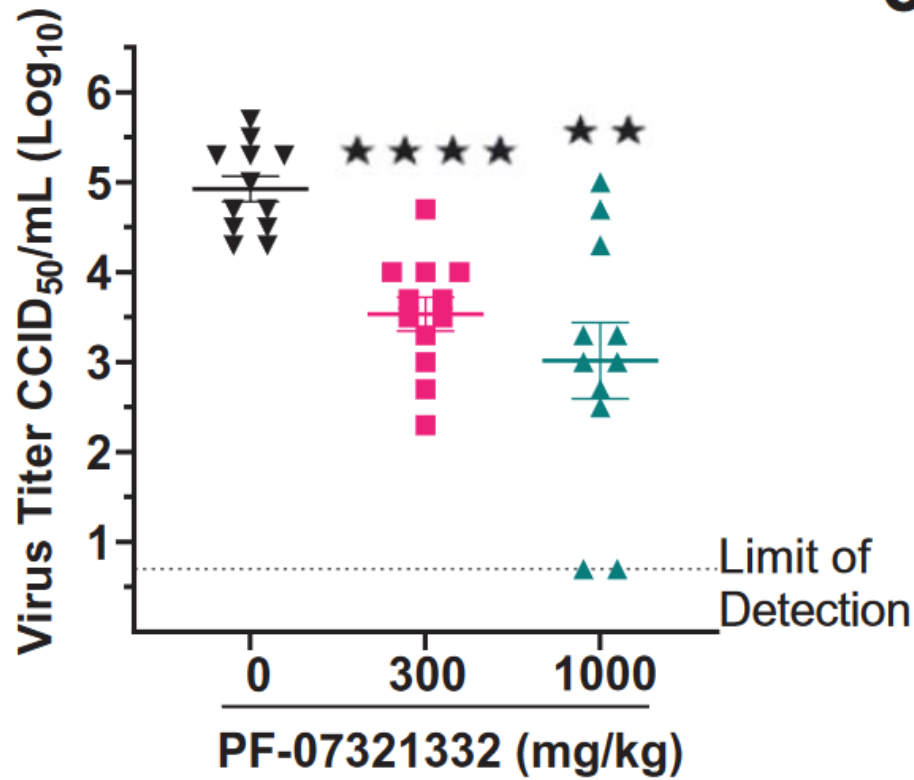


● PF-07321332 150 mg ■ PF-07321332 250 mg+RTV
 ... NOEL (C_{max}) - - - EC₉₀ SARS-COV-2



■ PF-07321332 250 mg+RTV - - - EC₉₀ MERS
 ... NOEL (C_{max}) - - - EC₉₀ SARS-COV-1

Activité
antivirale
Modèle murin

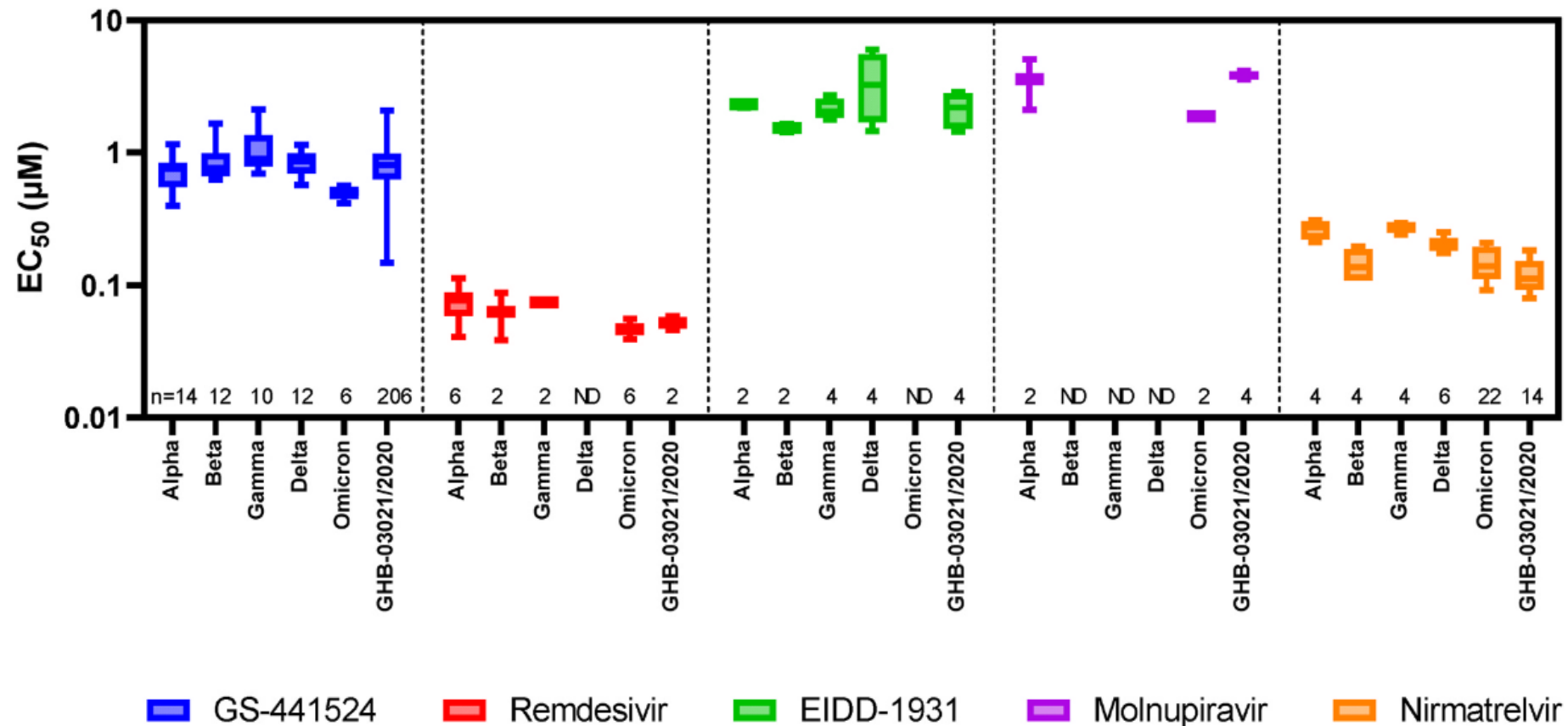


Owenet al., Science 374, 1586-1593 (2021)

Activité des différentes molécules anti-protéases en% des variants

L. Vangeel et al.

Antiviral Research 198 (2022) 105252



Etudes cliniques ou en est-on ?

	Protocol ID	Title	Disponibilité attendue des résultats
EPIC-HR	C4671005 (NCT04960202)	A Phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of orally administered PF-07321332/ritonavir in non-hospitalized adult participants with COVID-19 at high risk of progressing to severe disease	Décembre 2021
EPIC-SR	C4671002 (NCT05011513)	A Phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of orally administered PF-07321332/ritonavir in non-hospitalized adult participants with COVID-19 at standard risk of progressing to severe disease	2022
EPIC-PEP	C4671006 (NCT05047601)	A Phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of orally administered PF-07321332/ritonavir in preventing SARS-CoV-2 infection in household contacts of individuals infected with SARS-CoV-2.	2022

Diapo d'après L. Piroth
Séminaire ANRS-MIE-SPILF

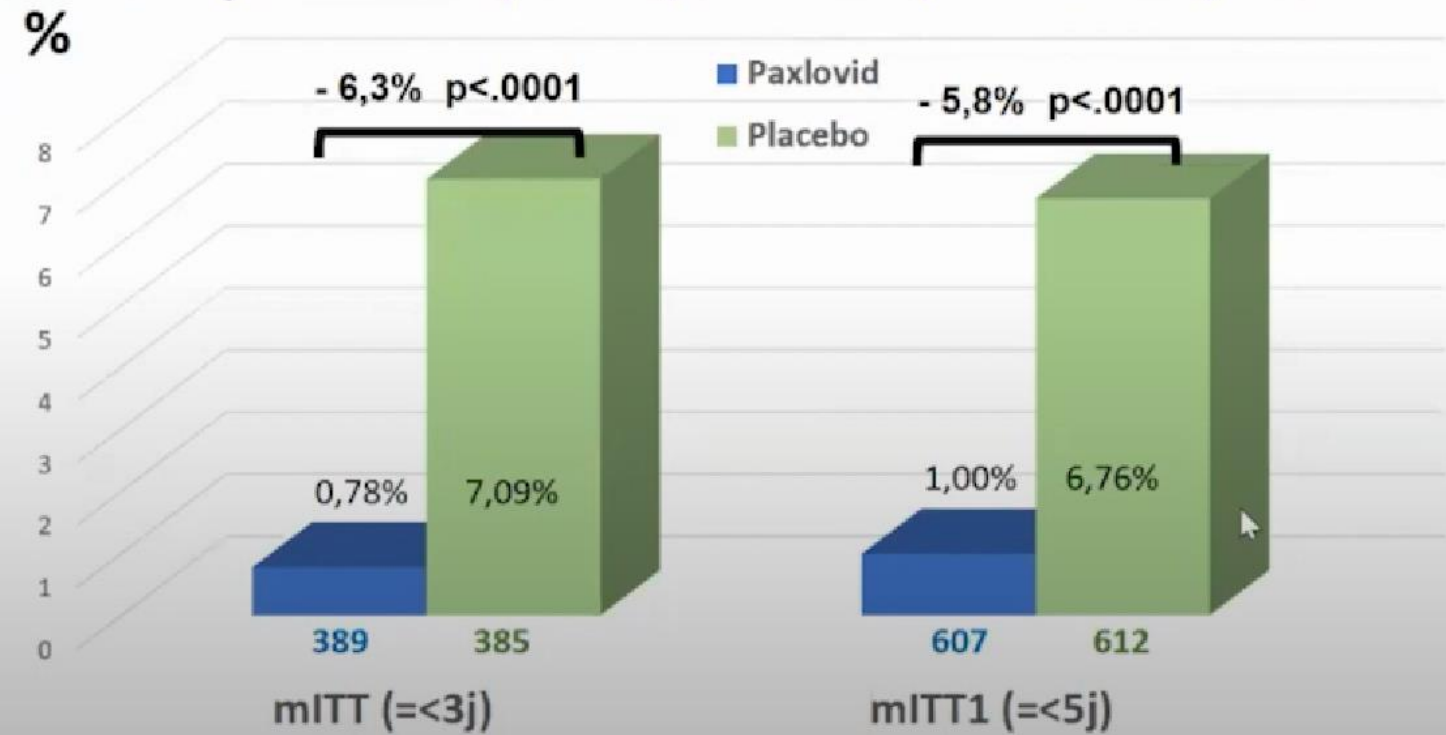
Publications =0



Efficacité clinique

Etude EPIC-HR: Patients à haut risque non hospitalisés et traités dans les 5 premiers jours des symptômes) (variant = delta++)
Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg 2x /j / jours vs placebo

Hospitalisation (COVID) ou décès (toute cause) J28



Réduction du risque

mITT (dans les 3 jours) = - 85,2%

mITT1 = (dans les 5 jours) = - 83,6%



Efficacité clinique

Etude EPIC-HR: sous groupes avec différence significative (en mITT ou mITT1)

Nir	Nirmatrelvir/r vs placebo, mITT (n=774)	p (mITT)	Nirmatrelvir/r vs placebo, mITT1 (n=1219)
BMI<25	NS		S
BMI 25-30	1,2 vs 5,9%,	0,0187	S
BMI >30	0,73 vs 10,94%	0.0003	S
Non fumeurs	0,41 vs 9,53%	<0.0001	S
Diabétiques	0 vs 11,1%	<0.0001	NS
Non diabétiques	0,88 vs 6,44%	0.0001	S
Hypertendus	2,47 vs 14,18%	0.0004	S
Non hypertendus	0 vs 3,24%	0.004	S
Cardiovasculaires	0 vs 31,25%	0.007	S
Non cardiovasculaires	0,8 vs 6,03%	<0.0001	S
Age (<65 ans ou > 65 ans)	-		S

Limites

Efficacité non démontrée

- Pas de \neq significative
 - Fumeurs, Sérologie SARS-CoV-2
- Pas de \neq significative et effectif insuffisant
 - >75ans
 - Immunodéprimés
 - Maladie Respiratoire chronique
 - PVV Cancer
 - PV VIH
 - Vaccinés
 - Omicron

!! INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES !!

Indications du Paxlovid (300/100)

- 2 cp de nimratelvir (150 mg) +1 cp de ritonavir (100 mg) pris ensemble par voie orale, toutes les 12 heures
- Traitement de la Covid-19 chez les patients adultes
- ne nécessitant pas d'oxygénothérapie
- et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de Covid-19
- quel que soit leur l'âge et leur statut vaccinal, les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque
- >65 ans FDR de développer des formes graves en particulier lorsque ces personnes ne sont pas ou pas complètement vaccinées.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (DFG<30mL/min)
- Insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C)
- Co-Médication dont le métabolisme dépend fortement du CYP3A4

● Do Not Coadminister ■ Potential Interaction ▲ Potential Weak Interaction ◆ No Interaction Expected [Results Key](#)

	Nirmatrelvir/ritonavir [Paxlovid] (Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.)
Amiodarone	●
Azithromycin	◆
Buprenorphine	▲
Cabotegravir (oral)	◆
Caspofungin	◆
Chloroquine	■
Citalopram	▲
Fluoxetine	▲
Ivermectin	■
Paroxetine	▲
Venlafaxine	▲

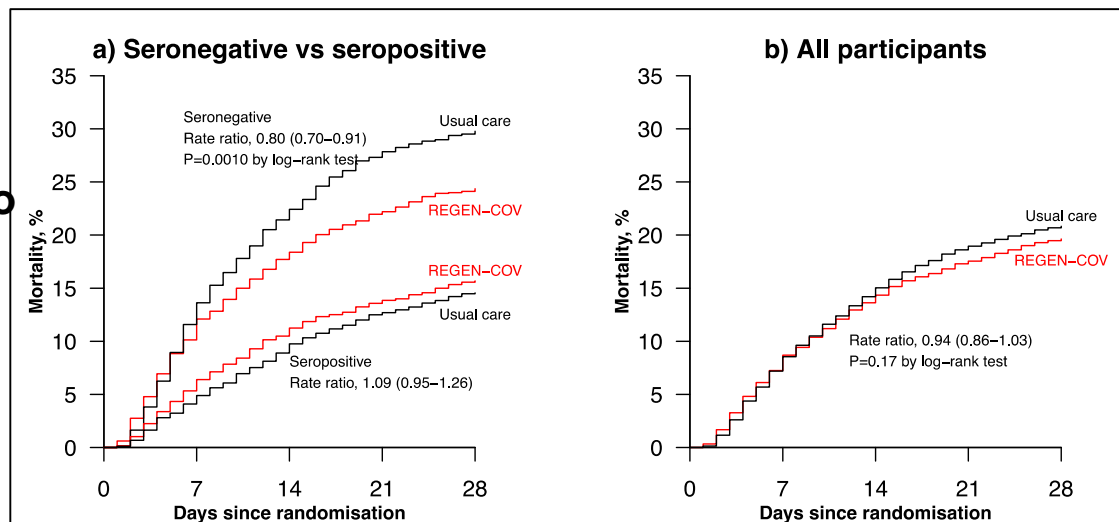
Anticorps monoclonaux : Casirivimab + Indevimab

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)

Mortalité J28 Séro –
30% vs 24%



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)



Brigitte Autran

SOTROVIMAB: Données cliniques : Essai COMET-ICE

Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab

A Gupta et al. NEJM 2021

XEVUDY
ambulatoire
précoce



- Population: N=583 : randomisation 1:1
 - Adultes à risque (>55ans (47%), Obésité (63%), diabète, Ins.Card, BPCO, asthme (44%), Ins.Ren. (1%)
 - **Ambulatoires**
- Durée des symptômes:
 - **≤3j** : N= 338, **4-5j**: N=244
- Critère primaire: Prévention hospitalisations et décès:

➤ Résultats:

➤ **85% d'efficacité (RRR) (p=0.002)**

- ✓ Hospitalisations pour Covid19 : 3 vs 21 (décès: 0 vs 1)
- ✓ Progression Covid19: 2 vs 19
- ✓ Visite Urgences ou Hospit. Autres causes: 9 vs 35
- ✓ ICU (any cause): 0 vs 5

Table 2. Efficacy Outcomes through Day 29 (Intention-to-Treat Population).*

Outcome	Sotrovimab (N = 291)	Placebo (N = 292)
Primary outcome		
Hospitalization for >24 hr for any cause or death from any cause — no. (%)	3 (1)	21 (7)
Hospitalization for >24 hr for any cause	3 (1)	21 (7)
Death from any cause	0	1 (<1)†
Alive and not hospitalized — no. (%)	284 (98)	270 (92)
Data missing — no. (%)		
All patients with missing data	4 (1)	1 (<1)
Patients with missing data because of withdrawal of consent before receipt of sotrovimab or placebo	3 (1)	1 (<1)
Relative risk reduction (97.24% CI)	85 (44–96)	—
P value	0.002	—

Xevudy curatif



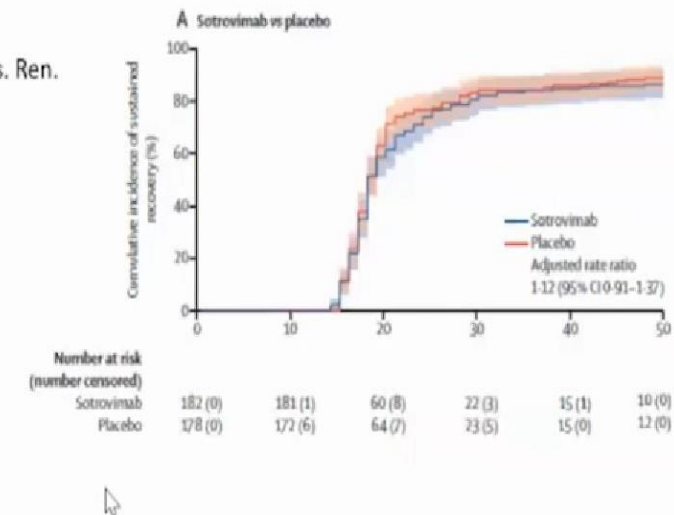
Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRIL-196 plus BRIL-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial

ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group*

W Self, et al. Lancet 2021

- Population: N = 182 vs 178
 - Adultes de plus de 50 ans: Age moyen: 61ans (50-74)
 - à risque: Obeses (73%), ≥ 1 FDR = 74% : HTA, diabete, asthme, Ins.Card., Ins. Ren.
 - Vaccinés: 8%
 - **HOSPITALISES** pour Covid19
 - Durée des symptômes: **8j (5-9)**
 - **Ac anti-S et N négatifs: 39%**
 - Ag N >1450pg/mL: 49%
 - scale 2 ou 3: 77%; scale 4: 23%
 - Traitements concomitants: Stéroïdes: 60% anti-coag: 81%

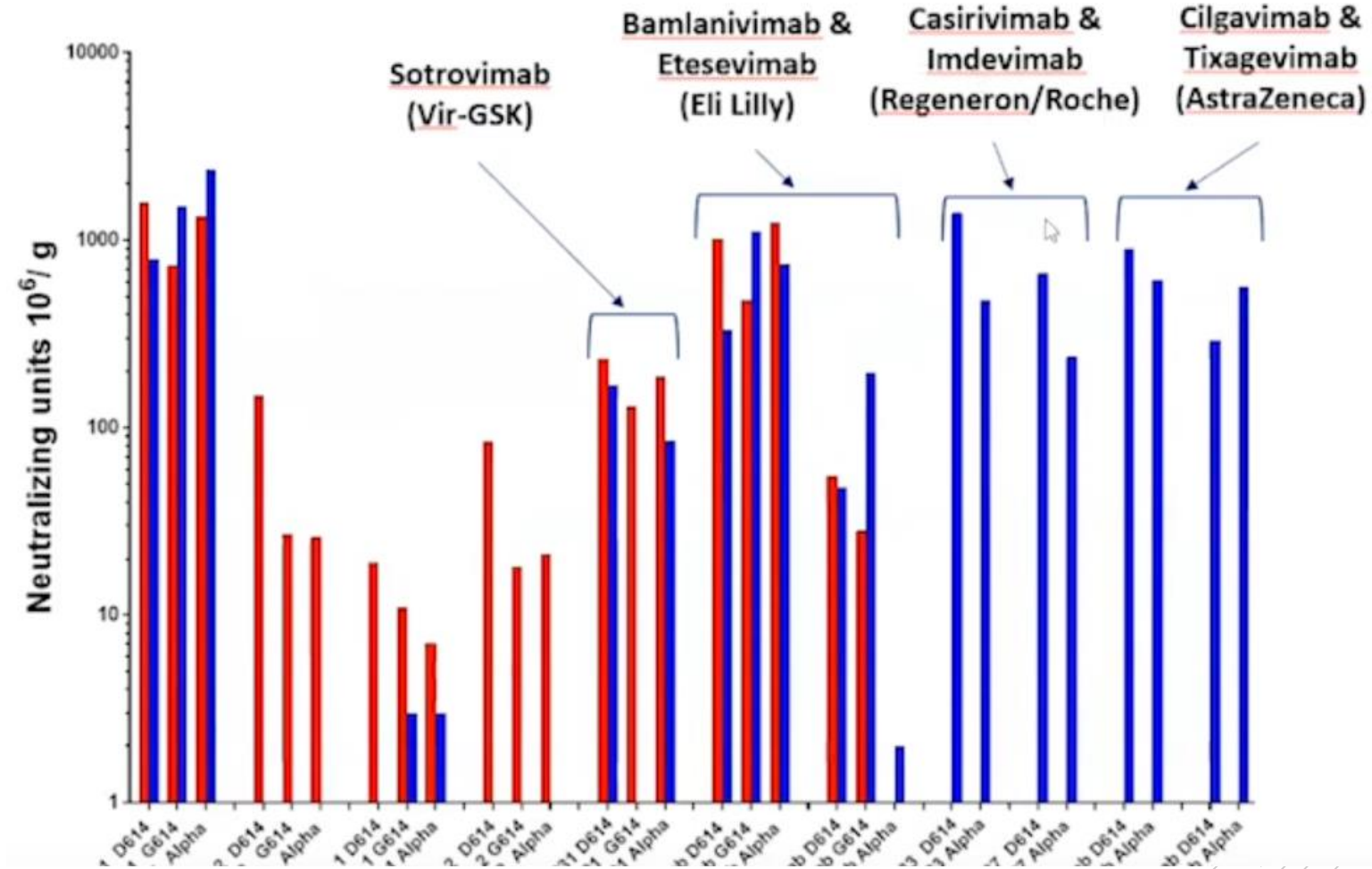
➢ **Résultats: Absence d'efficacité chez les sujets Hospitalisés traités à 8j**



Brigitte Autran

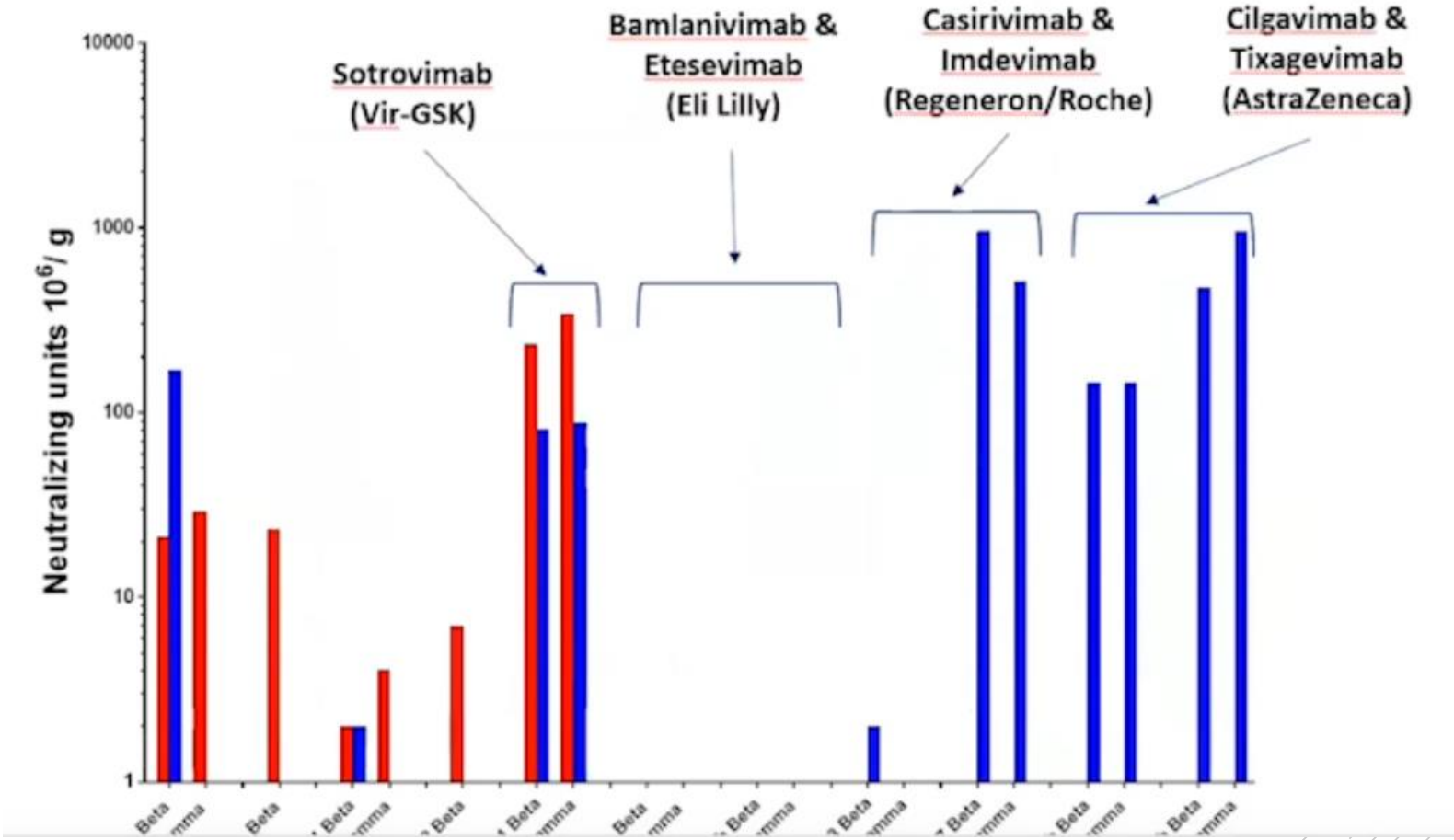
Mab sur alpha
et Wuhan

Therapeutic antibodies / D614_G614_Alpha strains

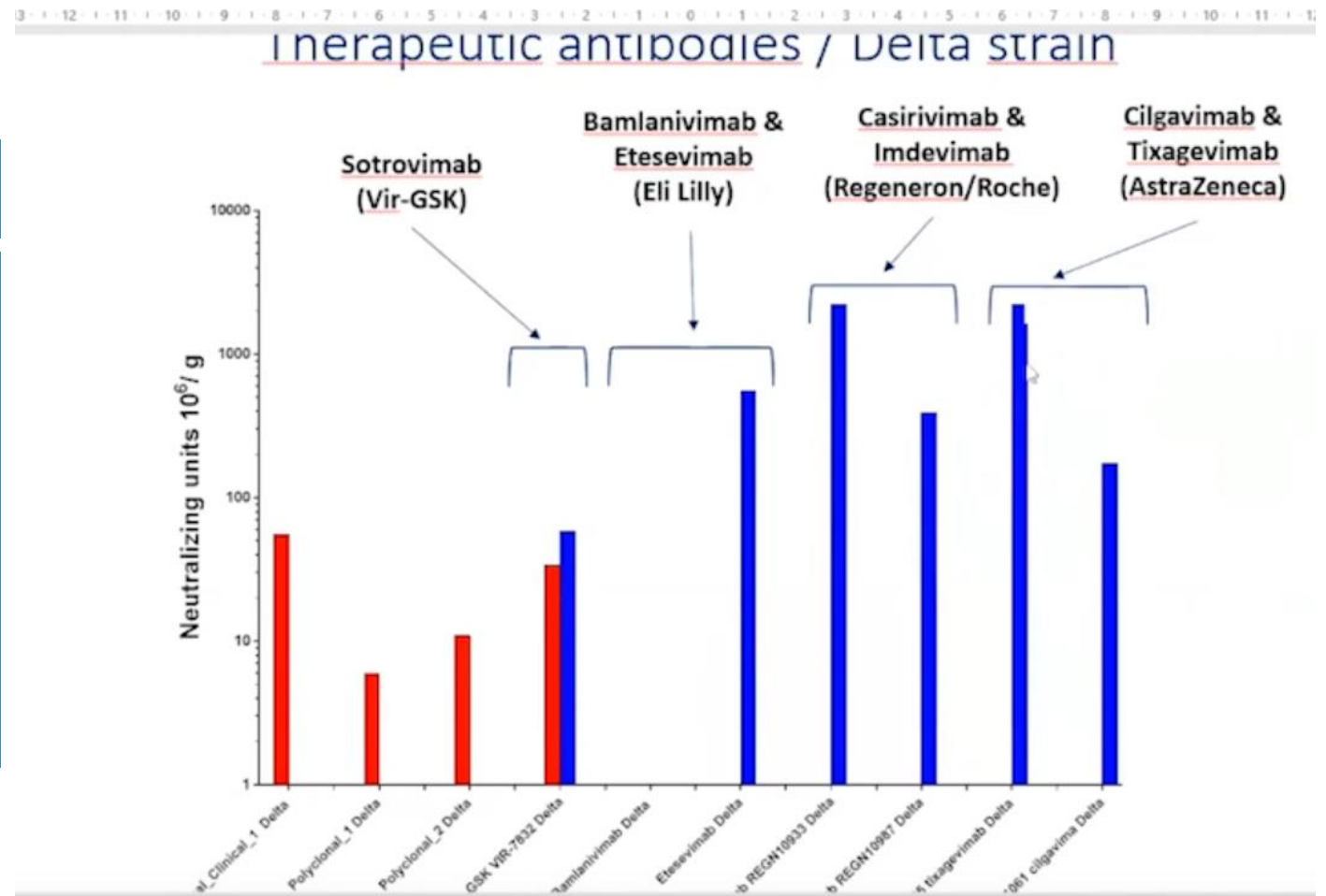


Activité sur beta
et Gamma

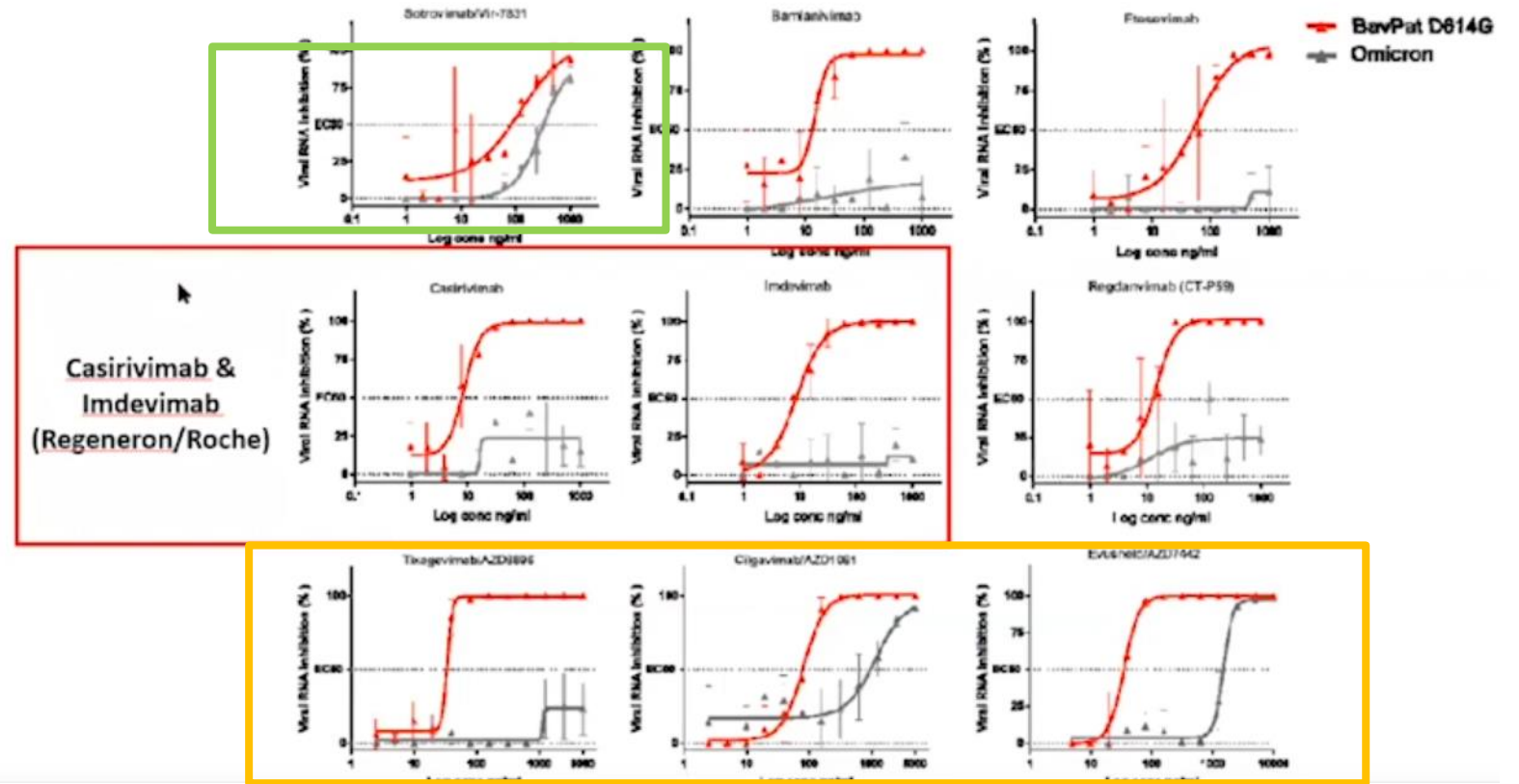
Therapeutic antibodies / Beta_Gamma strains



Activité sur Delta



Activité sur omicron



Données *in vitro*

Perte d'activité
des Ac
monoclonaux vis-
à-vis d'omicron

Données sur sérum patient

	BavPat B.1	Omicron	Fold change
Sotrovimab/vir-7831 (500 mg)	37.45	12.08	↘ 3.1
Cilgavimab/AZD1061 (150 mg)	10.75	0.68	↘ 15.8
Tixagevimab/AZD8895 (150 mg)	38.46	n.n	-
Evusheld/AZD7442 (300 mg)	57.14	1.34	↘ 42.6

ayant reçu Evusheld

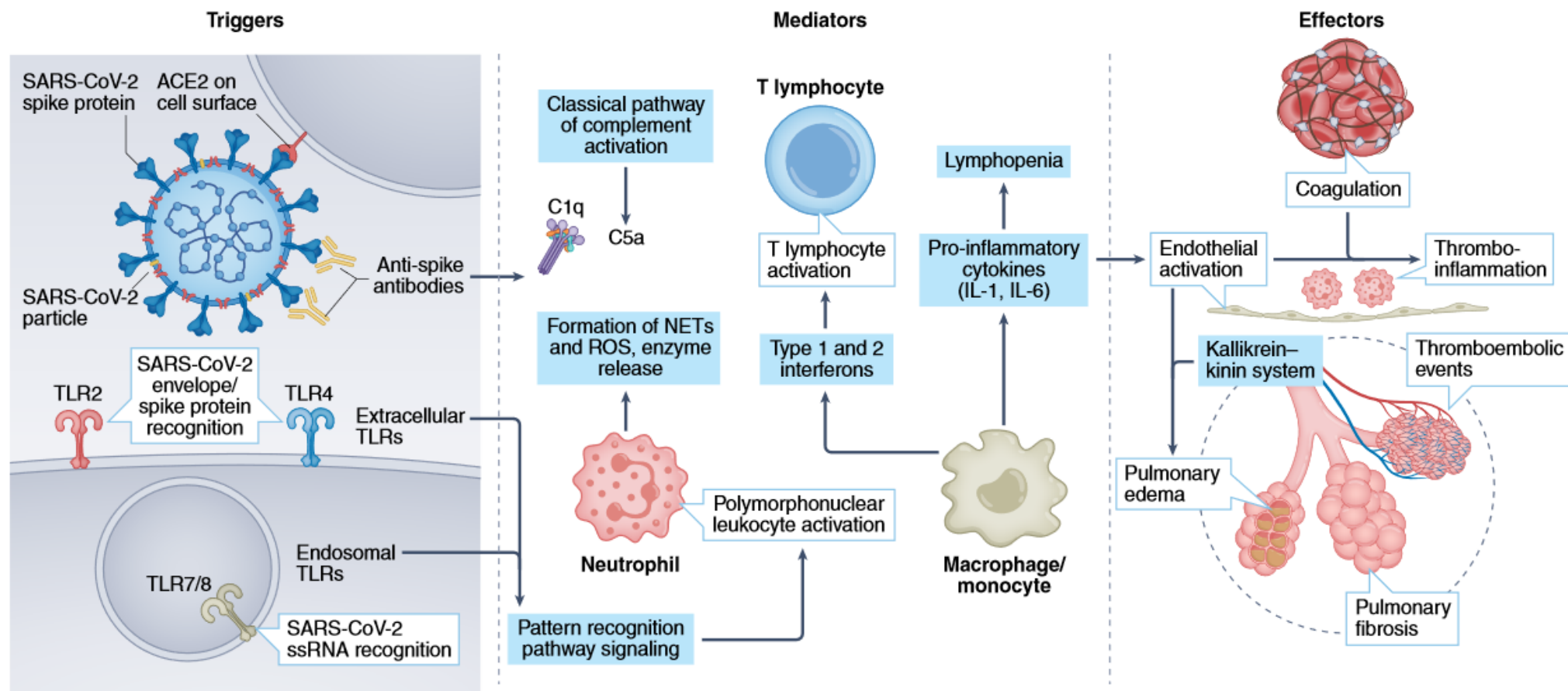
Ok sur Delta

Baisse activité sur delta mais activité détectable



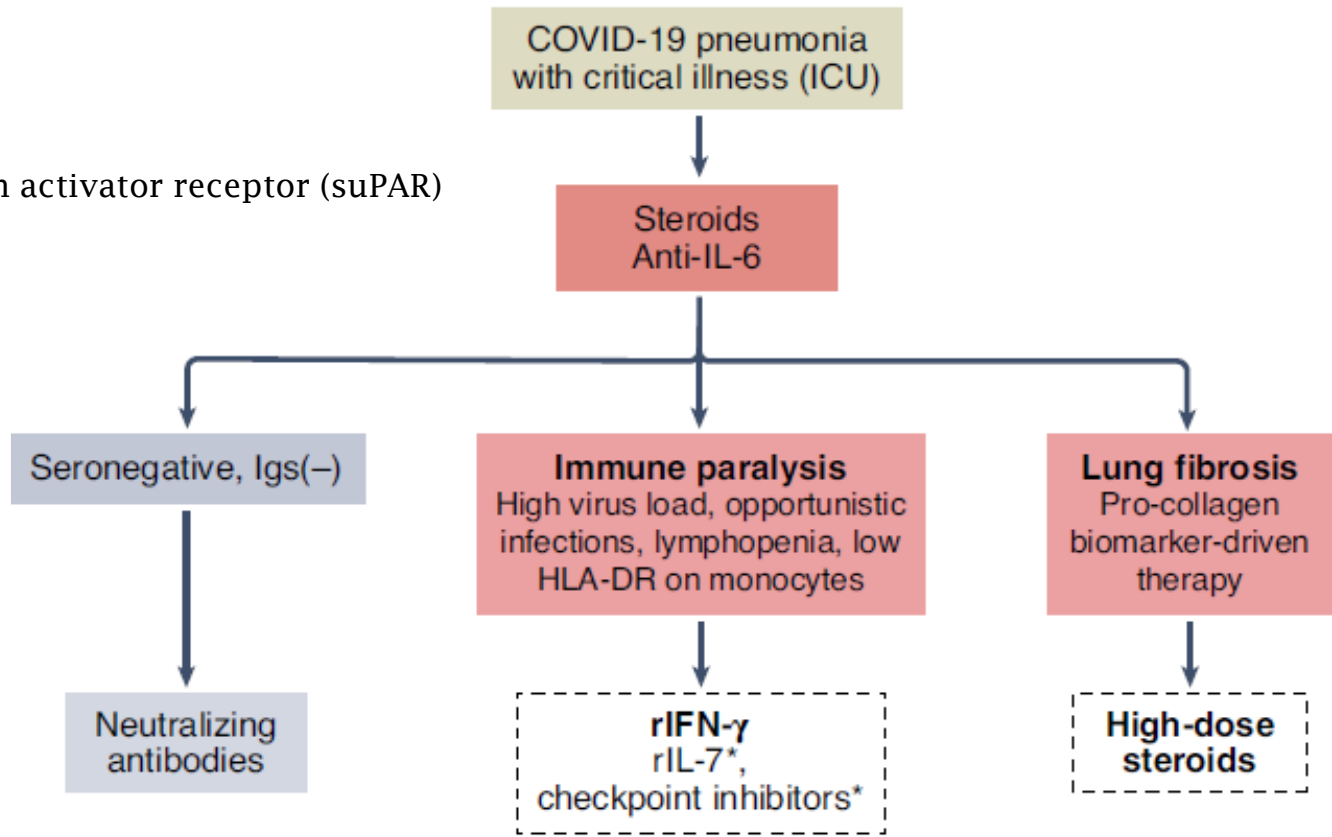
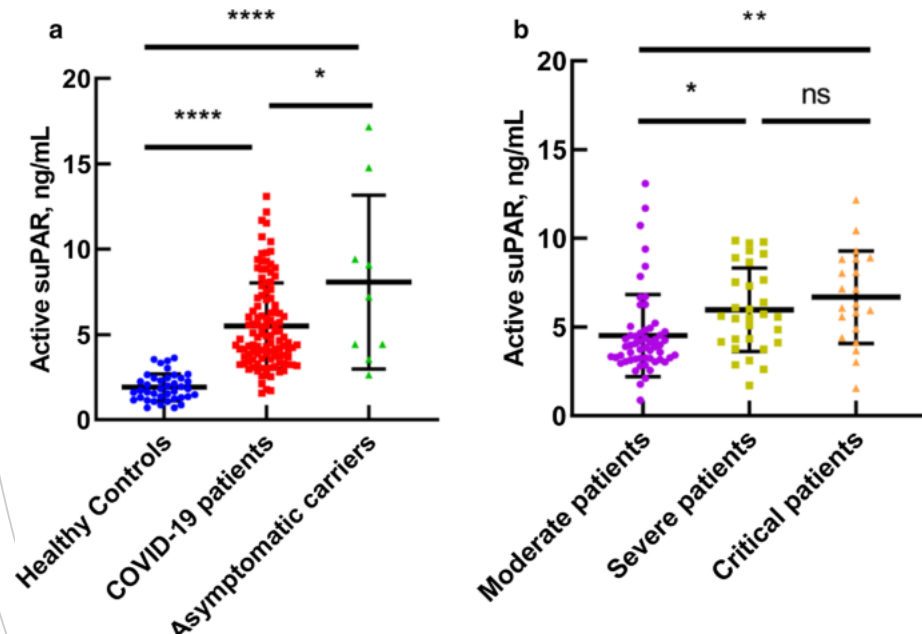
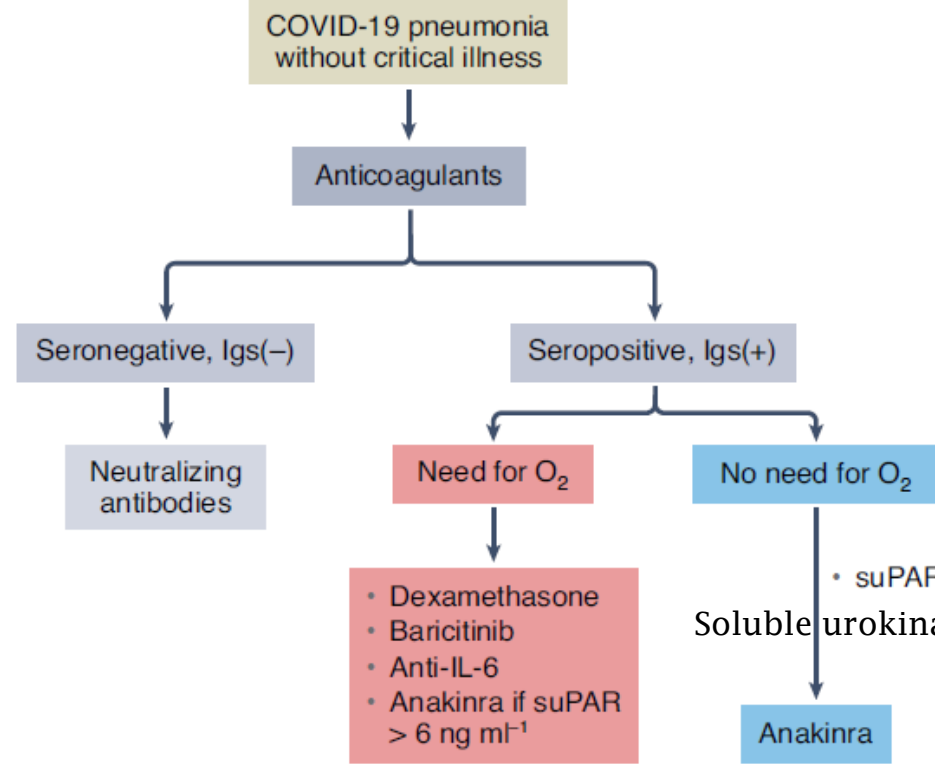
A guide to immunotherapy for COVID-19

Frank L. van de Veerdonk¹✉, Evangelos Giamarellos-Bourboulis², Peter Pickkers³, Lennie Derde^{4,9}, Helen Leavis⁵, Reinout van Crevel¹, Job J. Engel¹, W. Joost Wiersinga⁶, Alexander P. J. Vlaar⁷, Manu Shankar-Hari⁸, Tom van der Poll⁵, Marc Bonten⁹, Derek C. Angus¹⁰, Jos W. M. van der Meer¹ and Mihai G. Netea^{1,11}✉



A guide to immunotherapy for COVID-19

Frank L. van de Veerdonk¹, Evangelos Giamarellos-Bourboulis², Peter Pickkers³, Lennie Derde^{4,9}, Helen Leavis⁵, Reinout van Crevel¹, Job J. Engel¹, W. Joost Wiersinga⁶, Alexander P. J. Vlaar⁷, Manu Shankar-Hari⁸, Tom van der Poll⁶, Marc Bonten⁹, Derek C. Angus¹⁰, Jos W. M. van der Meer¹ and Mihai G. Netea^{1,11}

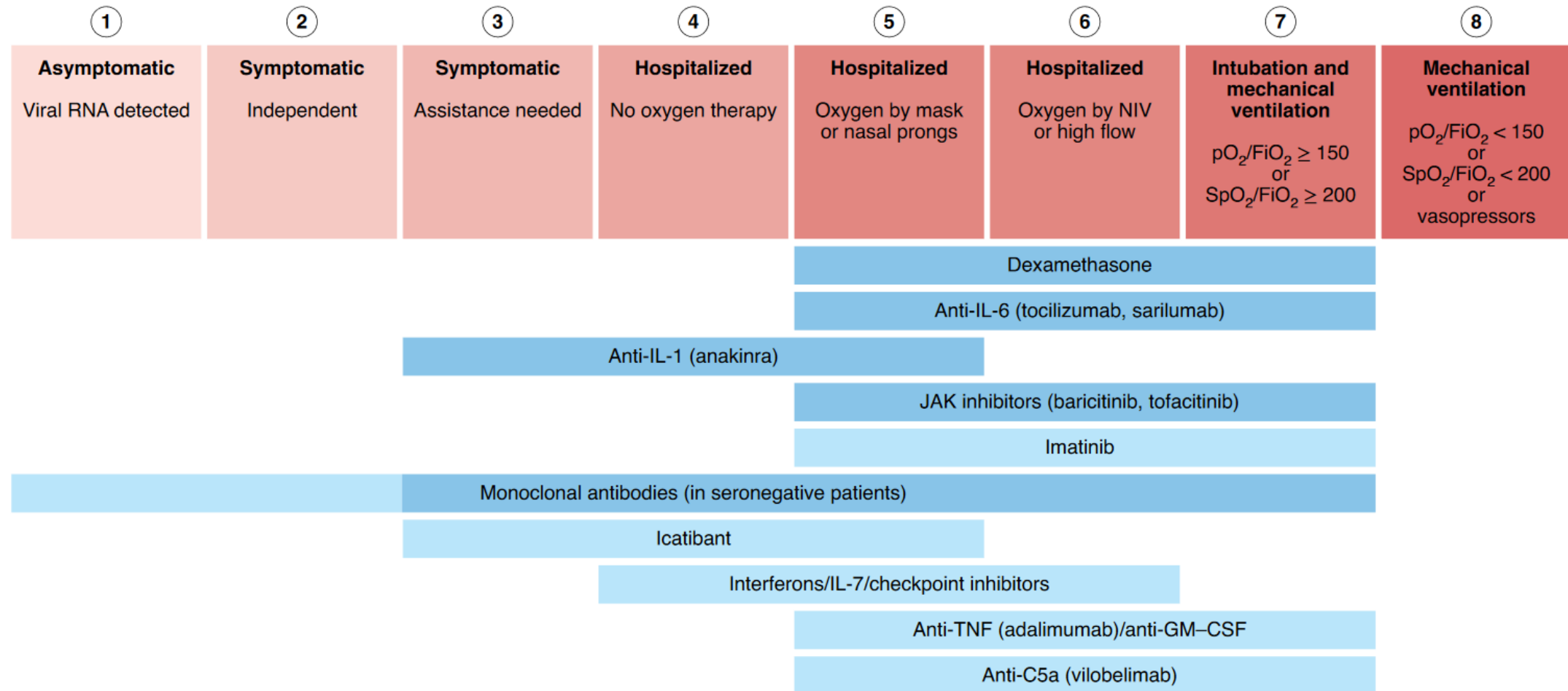




A guide to immunotherapy for COVID-19

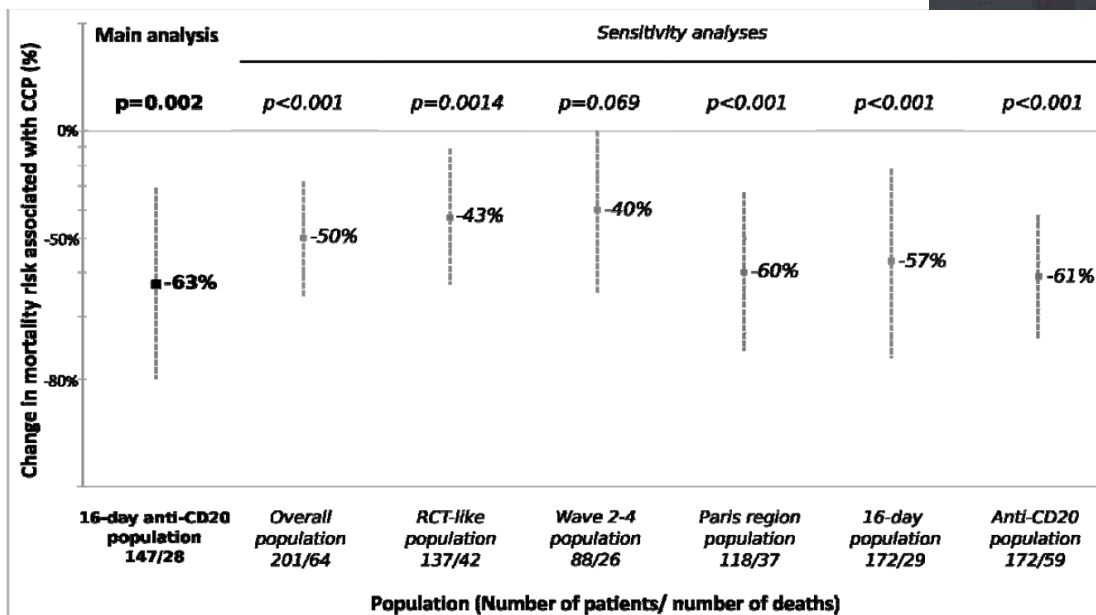
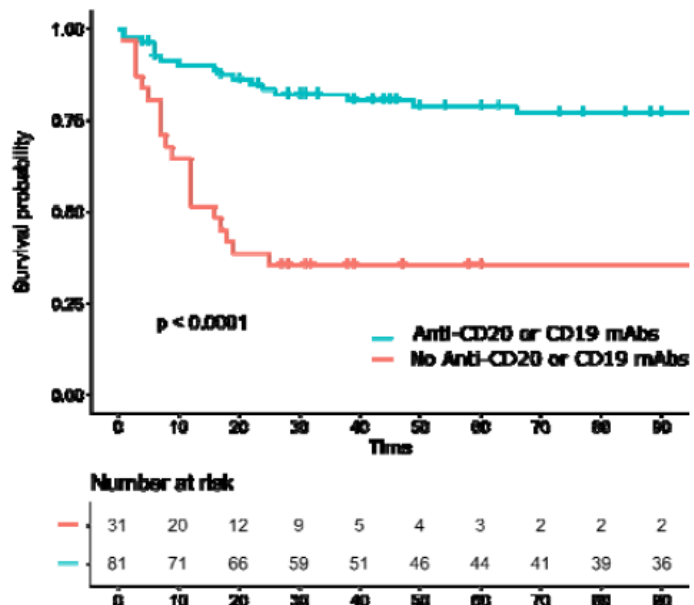
Frank L. van de Veerdonk¹✉, Evangelos Giamarellos-Bourboulis², Peter Pickkers³, Lennie Derde^{4,9}, Helen Leavis⁵, Reinout van Crevel¹, Job J. Engel¹, W. Joost Wiersinga⁶, Alexander P. J. Vlaar⁷, Manu Shankar-Hari⁸, Tom van der Poll⁶, Marc Bonten⁹, Derek C. Angus¹⁰, Jos W. M. van der Meer¹ and Mihai G. Netea^{1,11}✉

Immunomodulatory treatment options according to WHO Clinical Progression Score






Plasma de convalescent

B.



Recos Japonaises

Visual summary of recommendations

	 Mild	 Moderate	 Severe
Oxygen saturation	SpO ₂ > 93%	SpO ₂ ≤ 93%	
Symptoms and conditions	-No respiratory symptoms -Cough without shortness of breath	-Shortness of breath -Symptoms of pneumonia -Need for oxygen administration	-Need for mechanical ventilation
Place of treatment	Home/hotels	Medical institution	Intensive care unit
Favipiravir	Recommendation against (weak)		
Remdesivir	No recommendation	Recommendation (weak)	Recommendation against (weak)
Corticosteroid	Recommendation against (strong)	Recommendation (strong)	Recommendation (strong)
Corticosteroid pulse	No recommendation		
Tocilizumab	No recommendation	Recommendation (weak)	No recommendation
Anticoagulants	No recommendation	Recommendation (GPS)	
Baricitinib	No recommendation	Recommendation (weak)	No recommendation
Casirivimab/Imdevimab	Recommendation (strong)	No recommendation	

Recos OMS

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Interventions

Strong recommendations in favour

Weak or conditional recommendations in favour

Disease severity

Non-severe

Severe

Critical

Absence of signs of severe or critical disease

Oxygen saturation <90% on room air

Signs of pneumonia

Signs of severe respiratory distress

Requires life sustaining treatment

Acute respiratory distress syndrome

Sepsis

Septic shock

Corticosteroids

IL-6 receptor blockers

or
Baricitinib

Depending on availability as well as clinical and contextual factors

Casirivimab and Imdevimab

For those with highest risk of hospital admission

Sotrovimab

For those with highest risk of hospital admission

Casirivimab and Imdevimab

For those with seronegative status for SARS-CoV-2 antibodies

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:

Weak or conditional recommendations against

Strong recommendations against

Disease severity

Non-severe

Severe

Critical

Corticosteroids

Ruxolitinib and tofacitinib

Should be considered only if neither baricitinib nor IL-6 receptor blockers are available

Remdesivir

Ivermectin

Should be considered only in the context of a clinical trial

Convalescent plasma

Should be considered only in the context of a clinical trial

Convalescent plasma

Hydroxychloroquine

Lopinavir-ritonavir

En Résumé

- BAT = ne pas avoir la COVID-19
- SI Besoin en O₂
 - Oxygène
 - DXM 6mg/J
 - Anticoagulation préventive
 - Si surinfection ATB 7j
- Le reste est soit limité a des niches soit débattu voir les 2
- OMICRON à impacter rapidement les stratégies utilisant les Ac monoclonaux
- EBM => CPBM/FDARBM
- Faire n'est pas forcément bien faire