

MOLÉCULES REPOSITIONNÉES : L'ÉCHEC ?

F. Roblot

CHU de Poitiers

INSERM U1070



Le 13/10/2021

DÉCLARATION DES LIENS D'INTÉRÊTS

2016 – 2021

Intervenante au titre d'orateur

Gilead, GSK vaccins, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, ViiVhealth Care

Participation à des groupes de travail

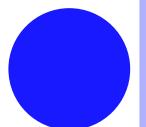
Pfizer

Invitation congrès/journées scientifiques (2 à 3/an)

Eumedica, Gilead, MSD, Pfizer, Sanofi

Vice - présidente de la SPILF et présidente du CNP de maladies infectieuses et tropicales

Emprunt de diapositives ... (COREB, E. Bothelo-Nevers, P. Loubet...)

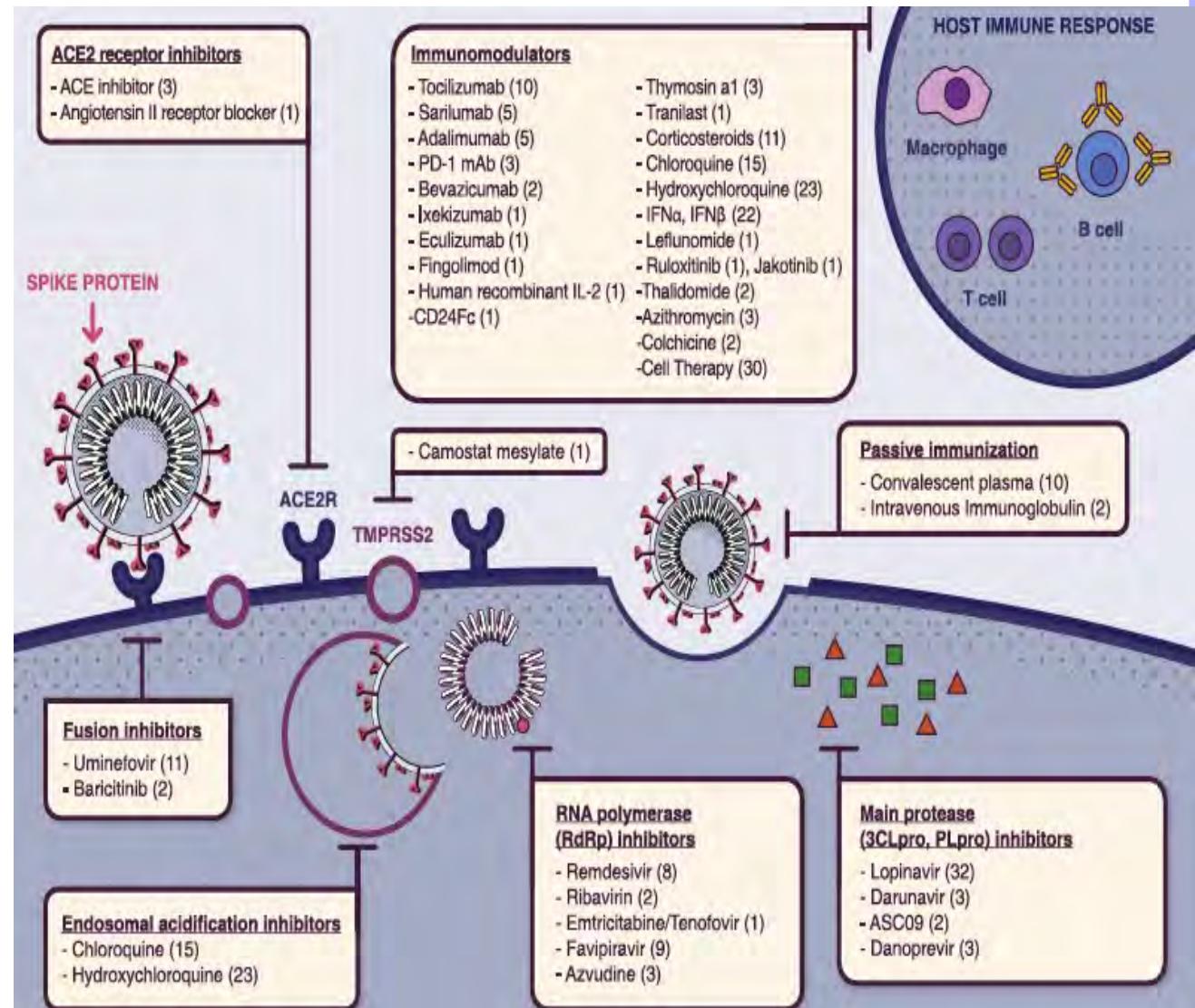


DE QUOI PARLONS NOUS ?

Avril 2020

335 essais

- 309 « curatif »
- 23 prévention
- 3 les 2



LE PROGRAMME...

I. Molécules à activité anti virale

1. Hydroxychloroquine
2. Ivermectine
3. Lopinavir/ritonavir
4. Remdisivir

II. Immunomodulateurs...

1. DXM...
2. Ac anti IL-6 R
3. Ac anti IL-1
4. Ac anti JAK

III. Et les autres



1- (HYDROXY)CHLOROQUINE

- Activité anti virale *in vitro* et *in vivo*
 - Zika virus, coronavirus OC43, enterovirus EV-A71, grippe A/H5N1,
 - Pas d'amélioration clinique démontrée / grippe, dengue ou chikungunya
- Activité sur ACE récepteur
- Modification PH lysozome
- + Effet immunomodulateur
 - IL-1, IL-6, IFN γ , TNF...





Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial*

Philippe Gautret ^{a,b,\$}, Jean-Christophe Lagier ^{a,c,\$}, Philippe Parola ^{a,b}, Van Thuan Hoang ^{a,b,d}, Line Meddeb ^a, Morgane Mailhe ^a, Barbara Doudier ^a, Johan Courjon ^{e,f,g}, Valérie Giordanengo ^b, Vera Esteves Vieira ^a, Hervé Tissot Dupont ^{a,c}, Stéphane Honoré ^{i,j}, Philippe Colson ^{a,c}, Eric Chabrière ^{a,c}, Bernard La Scola ^{a,c}, Jean-Marc Rolain ^{a,c}, Philippe Brouqui ^{a,c}, Didier Raoult ^{a,c,*}

Table 1
Characteristics of the study population.

	Age (years) Mean ± SD	t	p-value	Male gender n (%)	p-value	Clinical status			Time between onset of symptoms and inclusion (days)			
						Asymptomatic	URTI	LRTI	p-value	Mean ± SD	t	p-value
Hydroxychloroquine treated patients (N=20)	51.2 ± 18.7	-1.95	0.06	9 (45.0)	0.65	2 (10.0)	12 (60.0)	6 (30.0)	0.30	4.1 ± 2.6	-0.15	0.88
Control patients (N=16)	37.3 ± 24.0			6 (37.5)		4 (25.0)	10 (62.5)	2 (12.5)		3.9 ± 2.8		
All patients (36)	45.1 ± 22.0			15 (41.7)		6 (16.7)	22 (61.1)	8 (22.2)		4.0 ± 2.6		

URTI: upper tract respiratory infection, LRTI: lower tract respiratory infection

P. Gautret, J.-C. Lagier and P. Parola et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 56 (2020) 105949

5

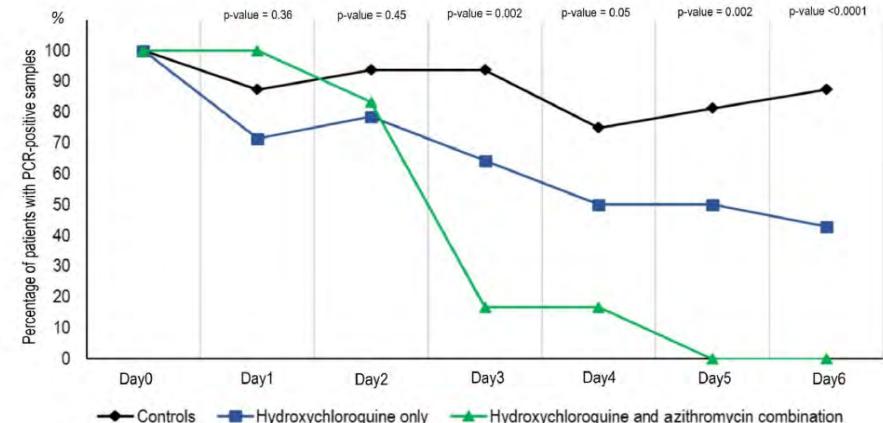


Fig. 2. Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine only, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin combination, and in COVID-19 control patients.

Etude observationnelle

26 patients traités

- HCQ 200 mg x 3 / j/10j

- ± azithromycine / 5 j (n=6)

20 patients / 16 contrôles

6 patients exclus analyse : 3 USI

1 décès et 1 arrêt pour EI

Clairance virale + fréquente à J6

Pas de données cliniques

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Hydroxychloroquine
in Hospitalized Patients with Covid-19

The RECOVERY Collaborative Group*

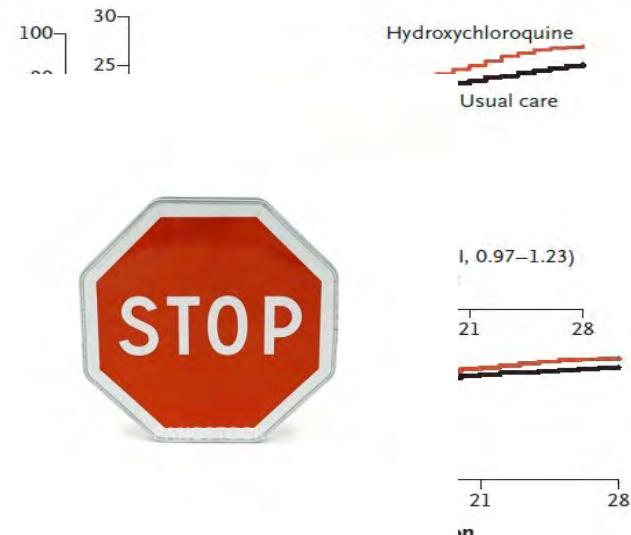
HYDROXYCHLOROQUINE
TRAITEMENT CURATIF

Recovery, 25/03 – 05/06 2020

1561 HCQ / 3155 SOC

DDC 800 mg x 2 puis 400 mg x 2 / 9j

Pas de différence de mortalité à J28

**Figure 2. Mortality at 28 Days.**

Death at 28 days (the primary outcome) occurred in 421 patients (27.0%) in the hydroxychloroquine group and in 790 (25.0%) in the usual-care group. The inset shows the same data on an expanded y axis.

(Horby P et al NEJM 2020)

ORIGINAL ARTICLE

Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 —
Interim WHO Solidarity Trial Results

WHO Solidarity Trial Consortium*

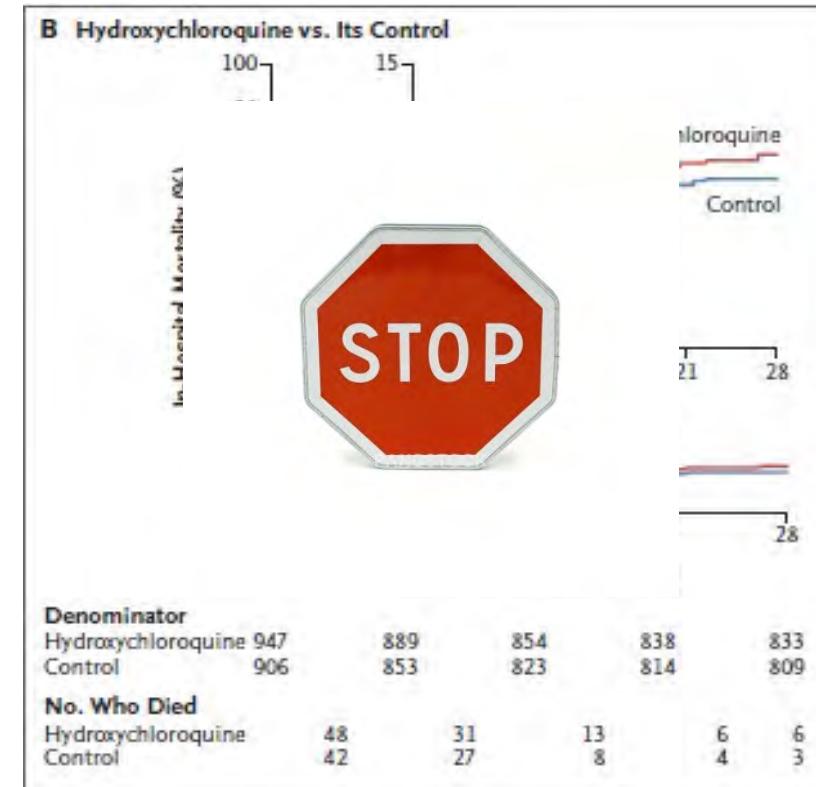
Solidarity

11,330 adultes, 30 pays

4088 SOC / 954 HCQ

Pas de réduction mortalité J28

Pas de réduction durée hospitalisation



(Pan H et al, N Engl J Med 2020)

HYDROXYCHLOROQUINE

TRAITEMENT CURATIF

Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19 (Review)

Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T

12 RCT, 8569 patients

9 essais / SOC et 1 RCT / placebo

Posologies variables, effectifs très variables

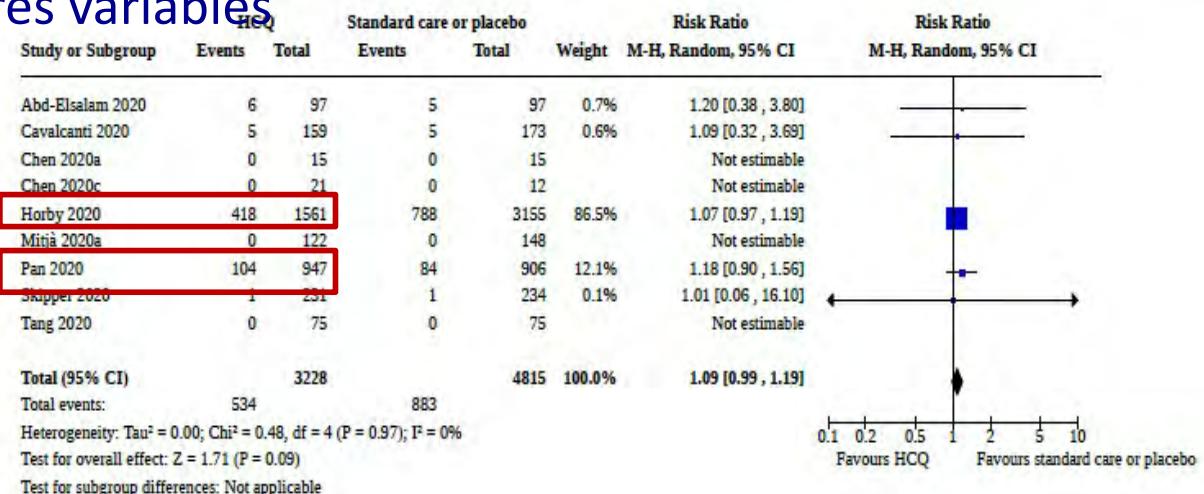
□ Pas d'effet sur mortalité

RR: 1,09, IC95% [0.99 – 1.19]

9 essais, 8040 patients

(Recovery et Solidarity ++)

Analysis 1.2. Comparison 1: HCQ versus standard care without HCQ, or placebo, for treatment, Outcome 2: Death due to any cause (sensitivity analysis)

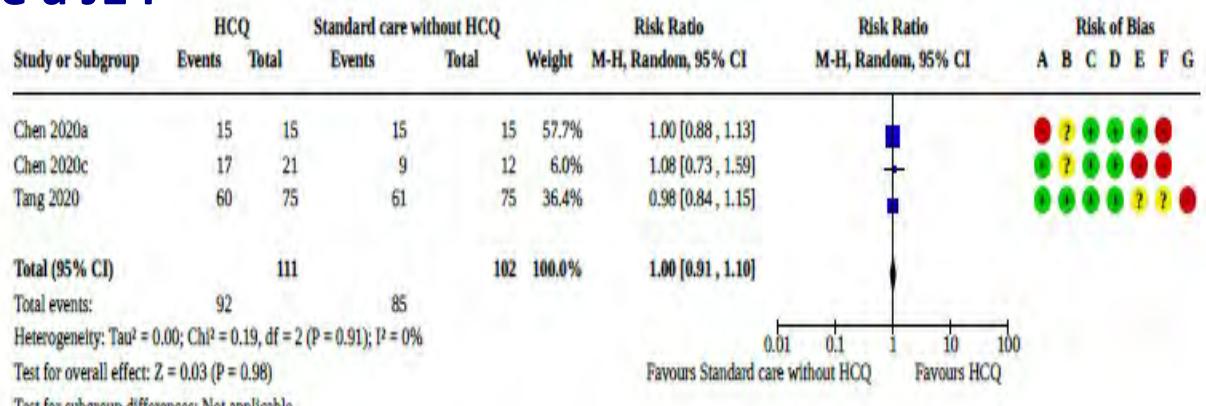


□ Pas d'effet sur clairance virale à J14

RR: 1, IC95% [0,91 – 1,10]

3 essais, 213 patients

Analysis 1.3. Comparison 1: HCQ versus standard care without HCQ, or placebo, for treatment, Outcome 3: Negative PCR for SARS-CoV-2 on respiratory samples at day 14 from enrolment



HYDROXYCHLOROQUINE

TRAITEMENT CURATIF

Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19 (Review)

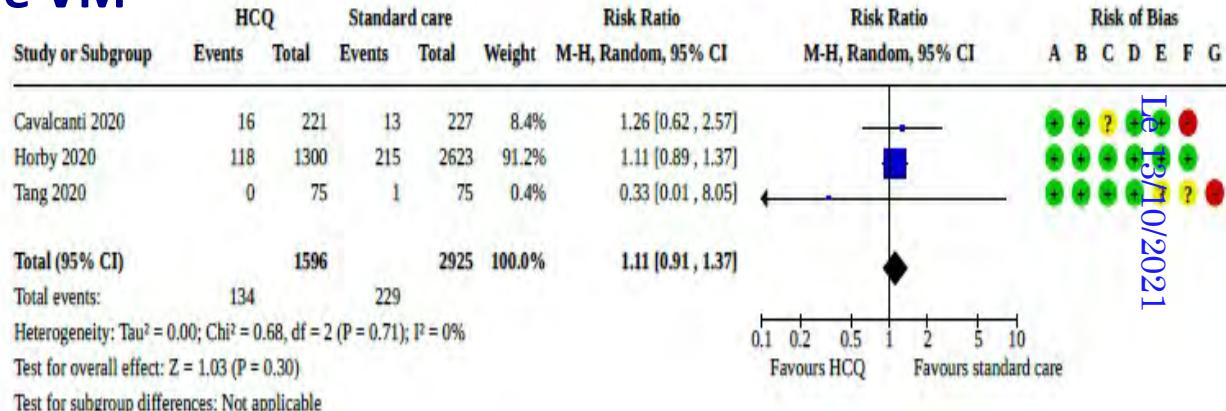
Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T

Analysis 1.6. Comparison 1: HCQ versus standard care without HCQ, or placebo, for treatment, Outcome 6: Progression to mechanical ventilation

Pas de différence / risque de VM

RR:1,11, IC95% [0.91 – 1.37]

3 essais, 4521 patients



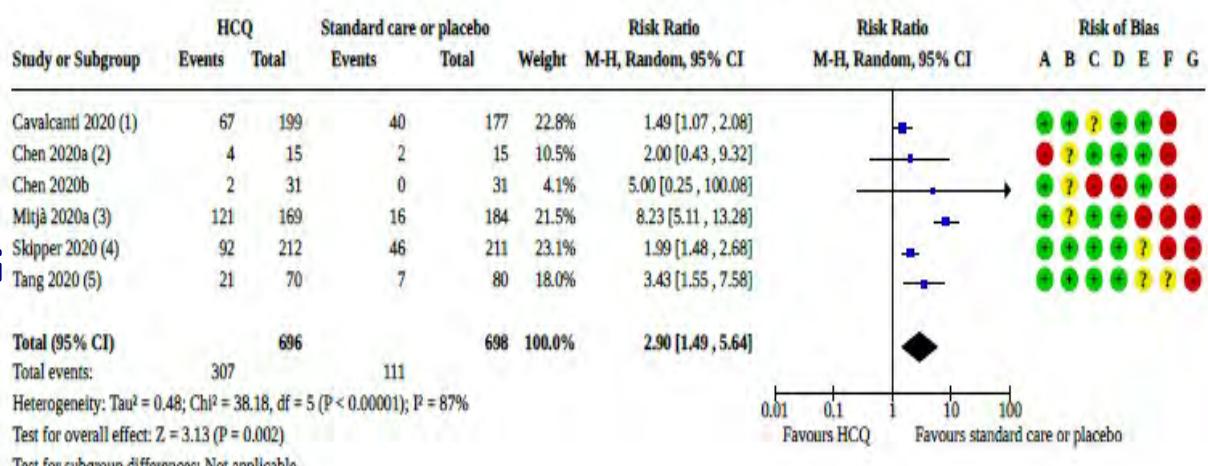
Analysis 1.10. Comparison 1: HCQ versus standard care without HCQ, or placebo, for treatment, Outcome 10: Participants with any adverse events

+ Effets secondaires

RR:2,90, IC95% [1.49 – 5.64]

6 essais, 1394 patients

Pas de différence pour les EIG



HYDROXYCHLOROQUINE

PRE EXPOSITION

Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial

Radhika Rajasingham,^{1,2} Ananta S. Bandivadekar,¹ Melanie R. Nicol,¹ Caleb P. Skipper,¹ Katelyn A. Postick,^{1,3} Margaret L. Axelrod,² Matthew F. Pollen,¹ Alanna A. Nascenti,⁴ Darlisha A. Williams,⁵ Nicols W. Engen,¹ Elizabeth C. Okafor,¹ Brian I. Rini,² Ingrid A. Mayer,⁷ Emily G. McDonald,² Todd C. Len,³ Peter Li,⁴ Lauren J. MacKenzie,⁵ Justin M. Balko,⁷ Stephen J. Dunlop,¹⁴ Katherine H. Hultsieck,³ David R. Boulware,^{1,6} and Sarah M. Loigren^{1,6*}; on behalf of the COVID PREP team

- Professionnels de santé (urgences, USI ou unités COVID), USA
- HCQ DDC puis 400 mg/ semaine (494) ou 400 mg x 2 / semaine (495) vs placebo (494) / 12 semaines
- Aucun bénéfice de HCQ, quelque soit le schéma

Table 2. Incidence of COVID-19 With Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis

Outcome	Placebo		Hydroxychloroquine Once Weekly			Hydroxychloroquine Twice Weekly		
	No. of Infections (%)	Event Rate per Person-year (95% CI)	No. of Infections (%)	Event Rate per Person-year (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	No. of Infections (%)	Event Rate per Person-year (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
PCR positive or probable COVID-19	39 (7.9)	.38 (.26–.50)	29 (5.9)	.27 (.17–.37)	.72 (.44–1.16)	29 (5.9)	.28 (.18–.38)	.74 (.46–1.19)
PCR confirmed COVID-19	6 (1.2)	.06 (.01–.10)	4 (0.8)	.04 (.00–.07)	.65 (.18–2.32)	7 (1.4)	.07 (.02–.12)	1.18 (.40–3.51)
COVID-19 compatible with symptoms	38 (7.7)	.38 (.26–.49)	29 (5.9)	.28 (.18–.38)	.73 (.45–1.19)	28 (5.7)	.28 (.17–.38)	.74 (.45–1.20)

HYDROXYCHLOROQUINE EN PRE EXPOSITION

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo
for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers
A Randomized Clinical Trial

Benjamin S. Abella, MD, MPhil; Eliana L. Jolkovsky, BA; Barbara T. Biney, MPH; Julie E. Uspal, MD; Matthew C. Hyman, MD, PhD; Ian Frank, MD; Scott E. Hensley, PhD; Saar Gill, MD, PhD; Dan T. Vogl, MD, MSCE; Ivan Maillard, MD, PhD; Daria V. Babushok, MD; Alexander C. Huang, MD, PhD; Sunita D. Nasta, MD; Jennifer C. Walsh; E. Paul Wiletyo, PhD; Phyllis A. Gimotty, PhD; Michael C. Milone, MD, PhD; Ravi K. Amaravadi, MD; and the Prevention and Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine (PATCH) Investigators

- 600mg HCQ/j vs placebo / 8 semaines, USA
- 132 PS/200, 125 inclus dans l'analyse
- 4 / 64 [6.3%] vs 4 / 61 [6.6%]; $P > .99$.
- Arrêt pour futilité

**Utilité dans des pays
avec moins de moyens (EPI...), taux d'incidence plus élevés....????
Recommandation Inde sans aucune preuve, donc pas de RCT**

Juin 2021...Journal of the Association of the Physicians of India

Hydroxychloroquine for SARS CoV2 Prophylaxis in
Healthcare Workers – A Multicentric Cohort Study
Assessing Effectiveness and Safety

Badyal Dinesh¹, Chandy Sujith J², Chugh Preeta Kaur³, Faruqui Atiya⁴, Gupta YK⁵, Hazra Avijit⁶, Kamat Sandhya⁷, Kamboj VP⁸, Kaul Rajani⁹, Khirsagar Nilima⁹, Maulik Subir¹⁰, Medhi Bikash¹¹, Menon Geetha¹², Ranjalkar Jaya², Rao Vishnu¹³, Shetty Yashashri⁷, Tripathi Raakhi⁷, Xavier Denis⁴

Etude observationnelle
Questionnaire online
12000 HCW, 4257 HCQ, 7826 rien
Analyse / 2700 questionnaires
Bénéfice au-delà de 6 semaines de traitement

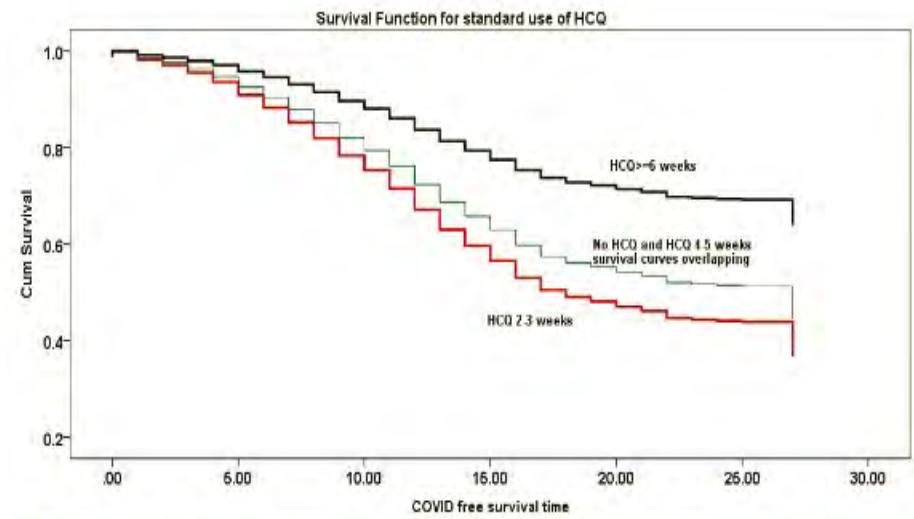


Fig. 1: Survival plots for COVID-positivity, stratified by pattern of HCQ use after adjustment for other covariates

HYDROXYCHLOROQUINE

POSTEP

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19

D.R. Boulware, M.F. Pullen, A.S. Bangdiwala, K.A. Pastick, S.M. Lofgren, E.C. Okafor, C.P. Skipper, A.A. Nascene, M.R. Nicol, M. Abassi, N.W. Engen, M.P. Cheng, D. LaBar, S.A. Lother, L.J. MacKenzie, G. Drobot, N. Marten, R. Zarychanski, L.E. Kelly, I.S. Schwartz, E.G. McDonald, R. Rajasingham, T.C. Lee, and K.H. Hullsiek

USA et Canada

Essai dématérialisé+++

4 jours post exposition d'un cas index confirmé (contact familial ou professionnel)

800 mg HCQ puis 600 mg 6-8 h plus tard et 600 mg/j pendant 4j vs placebo

COVID-19 confirmé ou symptômes COVID à 14j

Pas de différence

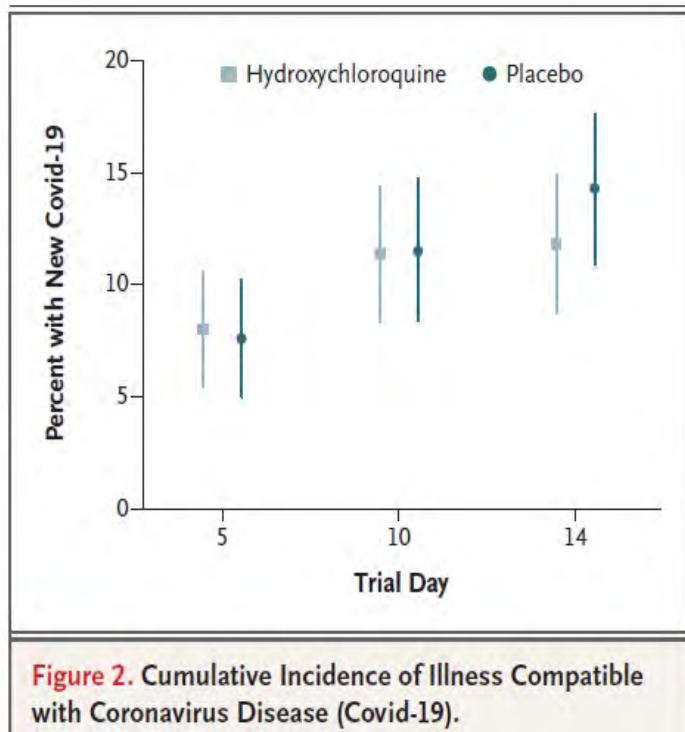


Table 2. Outcomes of Hydroxychloroquine Therapy for Postexposure Prophylaxis against Covid-19.*

Outcome	Hydroxychloroquine (N=414)	Placebo (N=407)	P Value
Confirmed or probable Covid-19	49 (11.8)	58 (14.3)	0.35
Laboratory-confirmed diagnosis	11 (2.7)	9 (2.2)	0.82
Symptoms compatible with Covid-19	48 (11.6)	55 (13.5)	0.46
All new symptoms	57 (13.8)	59 (14.5)	0.84
Any hospitalization	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99
Death	0	0	—

Figure 2. Cumulative Incidence of Illness Compatible with Coronavirus Disease (Covid-19).

A Cluster-Randomized Trial of
Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19

O. Mitjà, M. Corbacho-Monné, M. Ubals, A. Alemany, C. Suier, C. Tebè, A. Tobias, J. Peñafiel, E. Ballana, C.A. Pérez, P. Admella, N. Riera-Martí, P. Laporte, J. Mitjà, M. Clua, L. Bertran, M. Sarquella, S. Gavilán, J. Ara, J.M. Argimon, G. Cuatrecasas, P. Cañadas, A. Elizalde-Torrent, R. Fabregat, M. Farré, A. Forcada, G. Flores-Mateo, C. López, E. Muntada, N. Nadal, S. Narejos, A. Nieto, N. Prat, J. Puig, C. Quiñones, F. Ramírez-Viaplana, J. Reyes-Ureña, E. Rivero-Muñoz, L. Ruiz, S. Sanz, A. Sentís, A. Sierra, C. Velasco, R.M. Vivanco-Hidalgo, J. Zamora, J. Casabona, M. Vall-Mayans, C. González-Beiras, and B. Clotet, for the BCN-PEP-CoV2 Research Group*

HYDROXYCHLOROQUINE EN POST EXPOSITION

Randomisation par clusters : contacts même cas index randomisés en même temps

HCQ 800 mg puis 400 mg/j pdt 6 j

Critère principal = cas symptomatiques confirmés J14

672 clusters, 4399 contacts

HCQ : 1225 sujets / 338 clusters vs

pas d'intervention : 1300 sujets / 334 clusters

Pas de différence HCQ/SOC

COVID symptomatiques 5,7% vs 6,2%

(RR 0,86, IC95% 0,52 – 1,42])

Transmission 18,7% vs 17,8%

EI 56,1% vs 5,9% , pas d'EIG

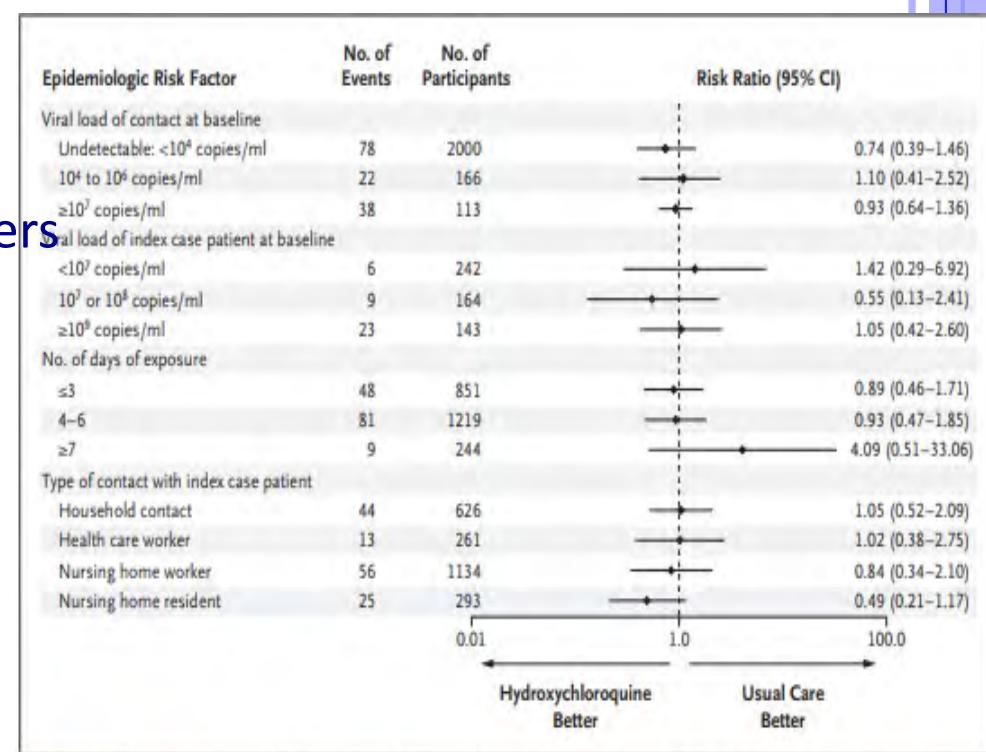


Figure 2. Subgroup Analyses of the Primary Outcome, According to Epidemiologic Risk Factors (Intention-to-Treat Population).

The primary outcome was PCR-confirmed, symptomatic coronavirus disease 2019 within 14 days.

HYDROXYCHLOROQUINE...



2- IVERMECTINE

Médicament anti parasitaire

Activité antivirale / virus ARN : VIH, dengue, West Nile

Inhibition Importine $\alpha/\beta 1$: système d'import nucléaire des protéines virales

Culture cellulaire : + ivermectine 2H après infection : à 48H diminution présence d'ARN viral d'un facteur 5000

Concentrations élevées (mg) et >>> concentrations plasmatiques en clinique (ng)



(Caly L et al, Antiviral Research 2020)

IVERMECTINE

TRAITEMENT CURATIF

Ivermectin for the Treatment of Coronavirus Disease 2019:
A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized
Controlled Trials

Yuan M. Roman,¹ Paula Alejandra Burela,^{2,3} Vinay Pasupuleti,⁴ Alejandro Piscoya,⁵ Jose E. Vidal,^{6,7,8} and Adrian V. Hernandez^{1,5}

Méta analyse, 10 RCT

- 5 vs placebo, 5 vs SOC
- 1 Espagne, 9 pays ressources faibles ou modestes
- Formes mineures ou modérées
 - Patients jeunes (26 – 56 ans)
 - Formes peu sévères (3 RCT patients non hospitalisés)
 - Peu de comorbidités

Suivi 5 à 29 j

Doses variables (12 à 210 mg), durée 1 à 5 j

PCR + (8), PCR ou test Ag (1), PCR ou TDM



(Roman YM Clin Infect Dis 2021)

IVERMECTINE

TRAITEMENT CURATIF

- Pas d'effet / mortalité
(toutes causes confondues)
RR = 0,37; [IC95%, 0,12 – 1,13].

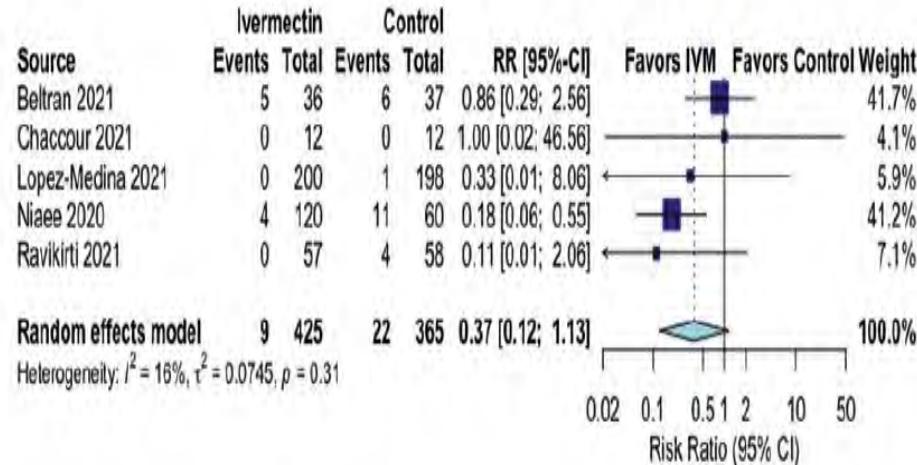


Figure 2. Effect of ivermectin (IVM) on all-cause mortality rates in randomized controlled trials in patients with coronavirus disease 2019. Abbreviations: CI, confidence interval; RR, relative risk.

- Pas d'effet / durée de séjour
RR = 0,72; [IC95%, 0,86 – 2,29]

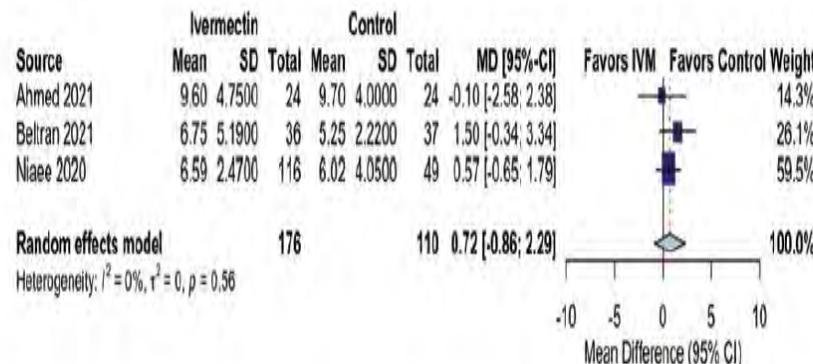


Figure 3. Effect of ivermectin (IVM) on length of stay in days in randomized controlled trials in patients with coronavirus disease 2019. Abbreviations: CI, confidence interval; MD, mean difference; SD, standard deviation.

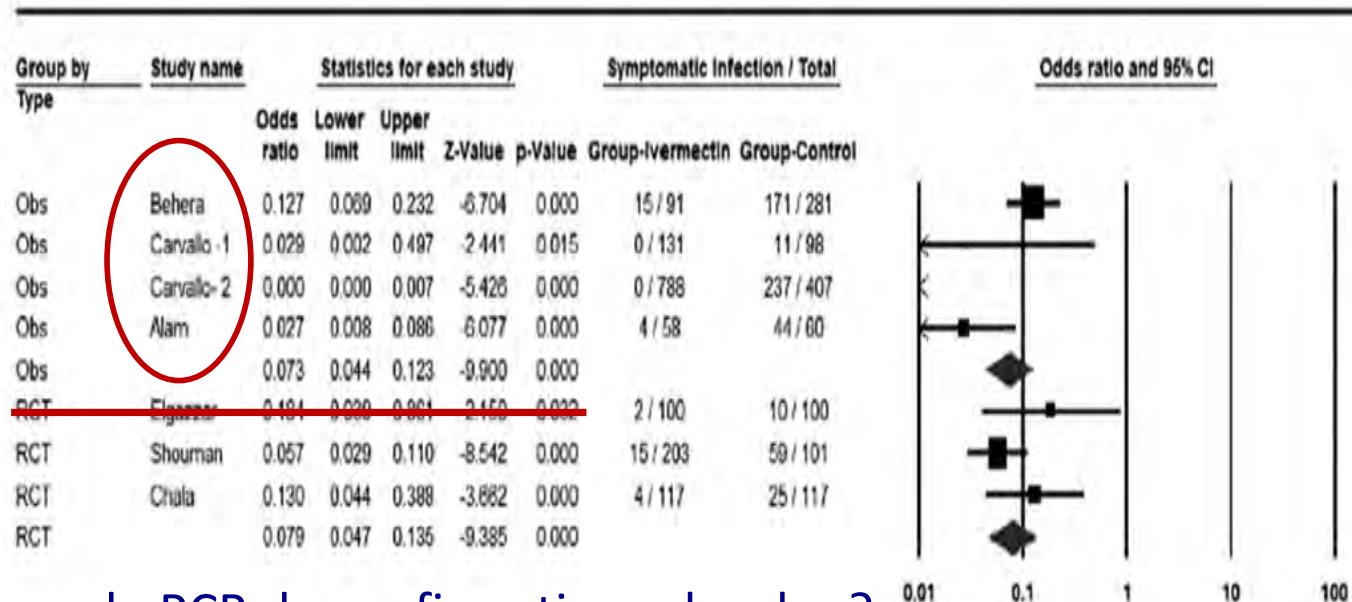
IVERMECTINE PROPHYLAXIE

OPEN

Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19

Pierre Kory, MD,^{1*} Gianfranco Umberto Meduri, MD,² Joseph Varon, MD,³
Jose Iglesias, DO,⁴ and Paul E. Marik, MD⁵

- 4 RCT et 5 études observationnelles



Shouman : Post EP, pas de PCR de confirmation, placebo ?

Chala : PrEP, pas de placebo,

clinicaltrials.gov; NCT04701710

Favours Ivermectin Favours Control

FIGURE 1. Meta-analysis of ivermectin prophylaxis trials in COVID-19. OBS, observational study; RCT, randomized controlled trial. Symbols: Squares: Indicate treatment effect of an individual study. Large diamond: Reflect summary of study design immediately above. Size of each symbol correlates with the size of the confidence interval around the point estimate of treatment effect with larger sizes indicating a more precise confidence interval.

AVIS

relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques
dans la prise en charge du Covid-19
(hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab)

28 janvier 2021

IVERMECTINE EN PRATIQUE ...

- Pas de données très concluantes en traitement curatif
- Pas de données en prophylaxie (PreP ou PEP)

4. Le HCSP recommande

S'agissant des médicaments suivants dans l'indication « traitement du Covid-19 »

Etant posé que leur éventuelle prescription dans une autre indication, chez un patient atteint de Covid-19 ne doit, en règle, pas être interrompue du seul fait de cette pathologie, sauf intolérance, interaction médicamenteuse... :

- Ivermectine

De ne pas utiliser l'ivermectine pour le traitement du Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés.



PUBLIÉ LE 01/04/2021

L'ANSM publie sa décision sur la demande de RTU pour l'ivermectine dans la prise en charge de la maladie COVID-19

ET POURTANT ...

- Inde : pre-exposition chez les professionnels de santé
- USA : consommation ++ de formulations vétérinaires
-Besoin d'études de qualité+++
 - PAS de RCT versus placebo publié à ce jour pour la prophylaxie
- Clinicaltrials.gov:
 - Prophylaxis for COVID-19: Ivermectin in Close Contacts of COVID-19 Cases (IVERNEX-TUC) (IVERNEX-TUC): RCT 2:1 ivermectine (0,6mg/kg J1,J7) vs placebo, 750 personnes. Endpoint diagnostic de certitude. Argentine
 - Effectiveness and Safety of Ivermectin for the Prevention of Covid-19 Infection in Colombian Health Personnel (IveprofCovid19): 200 mcg/kg par semaine 7 semaines vs placebo. 550 soignants; Endpoint clinique (pas de PCR). Colombie

3- LOPINAVIR/RITONAVIR

- Antiprotéase (VIH)
- SARS-COV-1
 - Données in vitro
 - Données cliniques + ribavirine
- MERS-COV
 - Données in vitro
 - Données chez l'animal
 - Données cliniques + ribavirine + INF β
- Pas de RCT, pas d'utilisation des GC...



LOPINAVIR/RITONAVIR

Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial

RECOVERY Collaborative Group*



Recovery, 19/03/2020 – 29/06/2020

1616 lopinavir/ritonavir vs 3424 SOC

Mortalité à J28 (23% vs 22%, RR 1·03, IC95% 0·91–1·17; p=0·60)

Pas de différence quelque soit le groupe

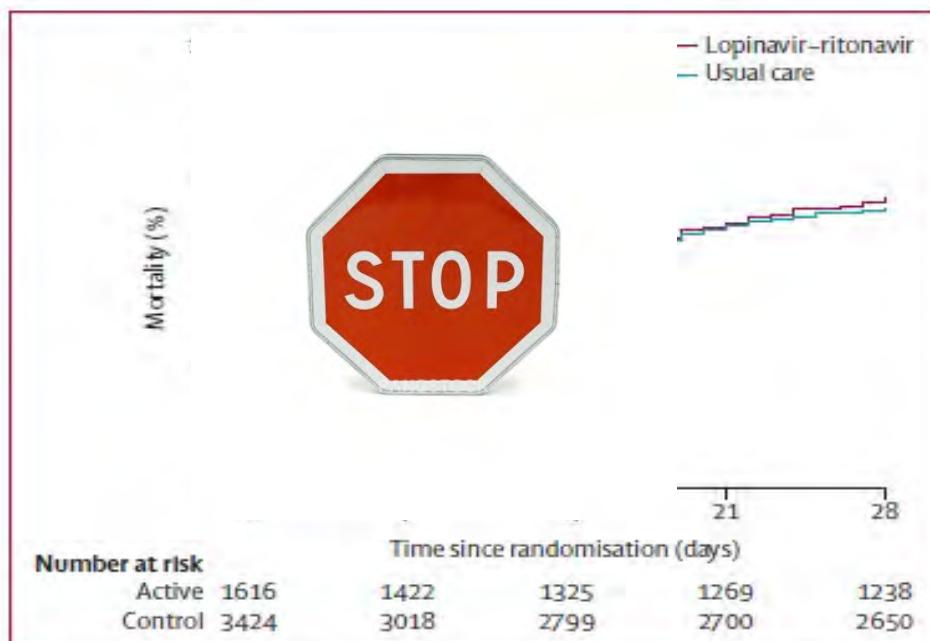


Figure 2: Effect of allocation to lopinavir-ritonavir on 28-day mortality

The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 —
Interim WHO Solidarity Trial Results

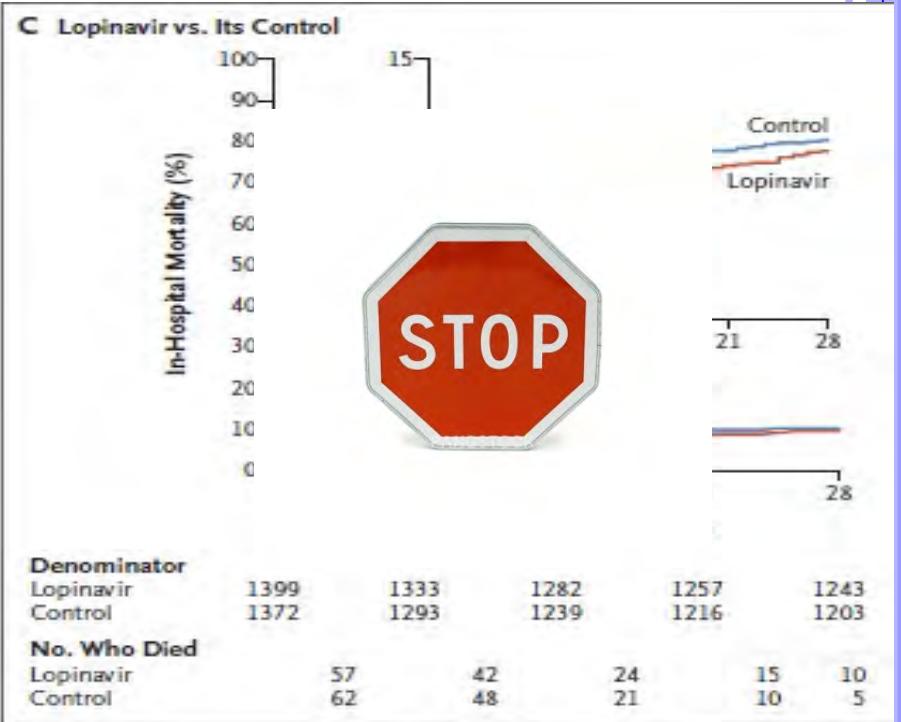
WHO Solidarity Trial Consortium*

Solidarity

1411 Lopinavir/r + 651 Lopinavir + IFN
vs 4088 SOC

200 mg x 2 / j / 14 j

Pas de différence de mortalité



Anti viral effect

Lopinavir/ritonavir (LPVr)

1 st Author	Design	Groups	Participants	Primary outcome	Main results (Primary outcome)
Cao	Randomized, controlled, open-label	LPVr vs. SoC (Hospitalized)	N= 199 SaO ₂ ≤ 94% or PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mm Hg	Time to clinical improvement	LPVr group not associated with a difference in time to clinical improvement HR: 1,31 95%CI[0,95-1,80] Arrêt le 10/2021
RECOVERY	Randomized, controlled, open-label	LPVr + SoC vs. SoC (Hospitalized)	N= 5 040 Not specified	28-day all-cause mortality	LPVr + SoC group: 364/1616 (23%) vs. SoC group 767/3424 (22%); RR: 1,03 95%CI[0,91-1,17], p=0,60 Arrêt le 29/06/20
Schoerghenhofer	Experimental	One group (Hospitalized)	N= 8 Non ICU patients	LPVr plasma concentration	Approximately 2-fold higher than HIV patients receiving the same dose (7.1 µg/mL) 60 to 120-fold higher concentrations are required to reach the assumed LPV EC ₅₀

Anti viral effect

Lopinavir/ritonavir (LPVr)

1 st Author	Design	Groups	Participants	Primary outcome	Main results (Primary outcome)
SOLIDARITY (WHO)	Multicenter, randomized, open-label, non- placebo- controlled	LPVr vs. control (Hospitalized)	N= 2 791 Study stopped for Futility	All-cause mortality	LPVr group : 148/1399 (9,7%) vs. placebo group: 146/1372 (10,3%); rate ratio: 1,00; _{95%} CI[0,79-1,25]; p= 0,97 Arrêt après RECOVERY
Zhang	Systematic review and meta-analysis	LPVr vs. control specified (Hospitalized)	N= 4 023 Not specified	ARDS and Mortality rate	ARDS rate: LPVr group 15,6% vs. control group 24,2%; p= 0,49 Mortality rate: LPVr group 6,2% vs. control group 5,5%; p= 0,93
DISCOVERY*	Multicenter, randomized, open-label, superiority- controlled	LPVr + SoC vs. SoC (Hospitalized)	N= 150 $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ or requiring supplemental O ₂	D15 clinical status	LPVr vs. control; adjusted odds ratio: 0,83; _{95%} CI[0,55-1,26]; p= 0,39 Arrêt avec SOLIDARITY

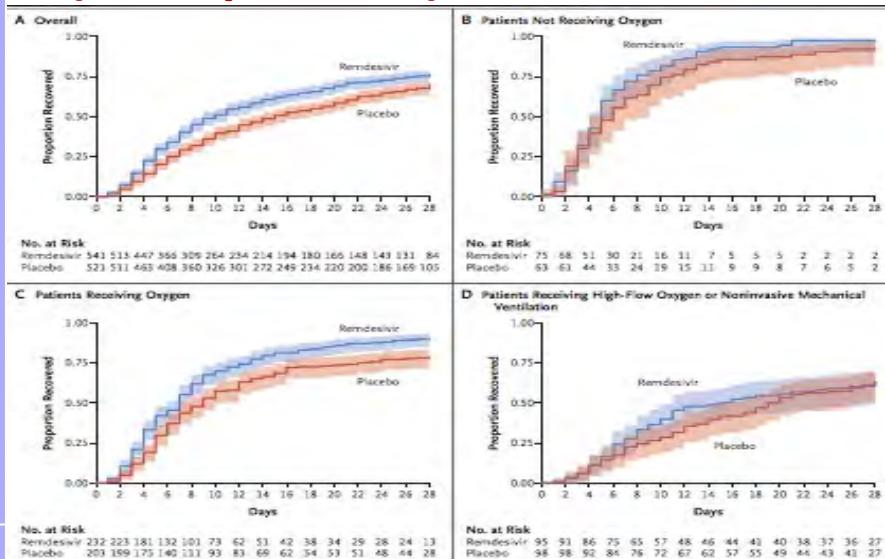
* Discovery study is included in Solidarity study

4- REMDISIVIR (ANALOGUE NUCLÉOSIDIQUE)

- Inhibiteur de l'ARN polymérase (Ebola)
- Efficacité in vitro
 - SARS-CoV-1 et MERS-CoV
 - SARS-CoV-2
- Efficacité modèle animal MERS-CoV
 - + Remdisivir 12H après inoculation
 - = réduction des lésions pulmonaires



ACTT-1 (1000 patients) (Beigel JH NEJM 2020)



Mortalité à J29

Patient sous 02 HR 0.3 (0.14-0.64) Meta-Analyse

Supplemental oxygen and not ventilated at baseline

Beigel et al [ACTT-1], 2020 (5)

Placebo

9

232

25

203

0.32 (0.15-0.66)

Wang et al, 2020 (13)

Placebo

11

129

7

68

0.83 (0.34-2.04)

Pan et al [Solidarity], 2020 (4)

Usual care

192

1828

219

1811

0.87 (0.72-1.04)

Fixed-effects model

212

2189

251

2082

0.81 (0.68-0.96)

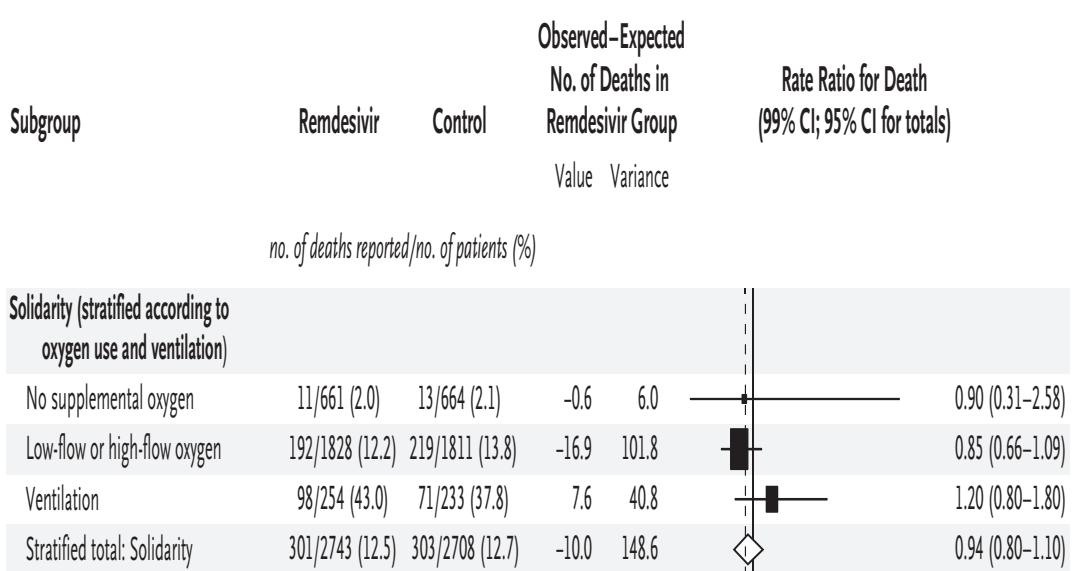
Heterogeneity: $\chi^2 = 71\%$

Population globale : pas d'effet / mortalité évolution vers VM/ECMO, HR 0.7 (0.6-0.9)

REMDISIVIR

SOLIDARITY (5000 patients)

(NEJM 2021)



(Kaka AS Ann Inter Med 2021)

REMDISIVIR (4)

INTÉRÊT POTENTIEL ?

Patients sous O₂

COVID pas trop « sévères »

Phase initiale de la maladie

Réduction de durée des symptômes (transmissibilité ??)
et durée hospitalisation

Pas de diminution de mortalité

DISCOVERY : NS

OMS : pas de preuve d'amélioration de survie ni de diminution
de VM (Novembre 2020)



LE PROGRAMME...

I. Molécules à activité anti virale

1. Hydroxychloroquine
2. Ivermectine
3. Lopinavir/ritonavir
4. Remdisivir

II. Immunomodulateurs...

1. DXM...
2. Ac anti IL-6 R
3. Ac anti IL-1

III. Et les autres



1- DXM...ET LES AUTRES



RECOVERY

6425 patients

4321 SOC/2104 DXM

Mortalité à J28

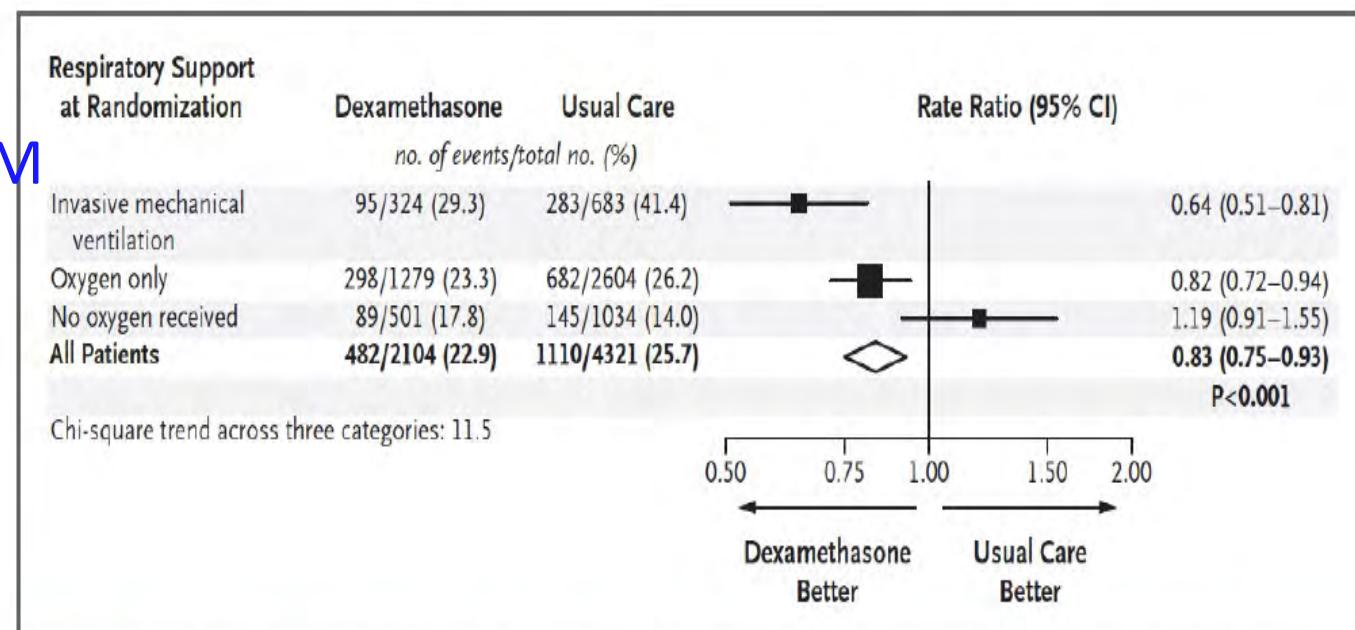


Figure 3. Effect of Dexamethasone on 28-Day Mortality, According to Respiratory Support at Randomization.

Shown are subgroup-specific rate ratios for all the patients and for those who were receiving no oxygen, receiving oxygen only, or undergoing invasive mechanical ventilation at the time of randomization. Rate ratios are plotted as squares, with the size of each square proportional to the amount of statistical information that was available; the horizontal lines represent 95% confidence intervals.

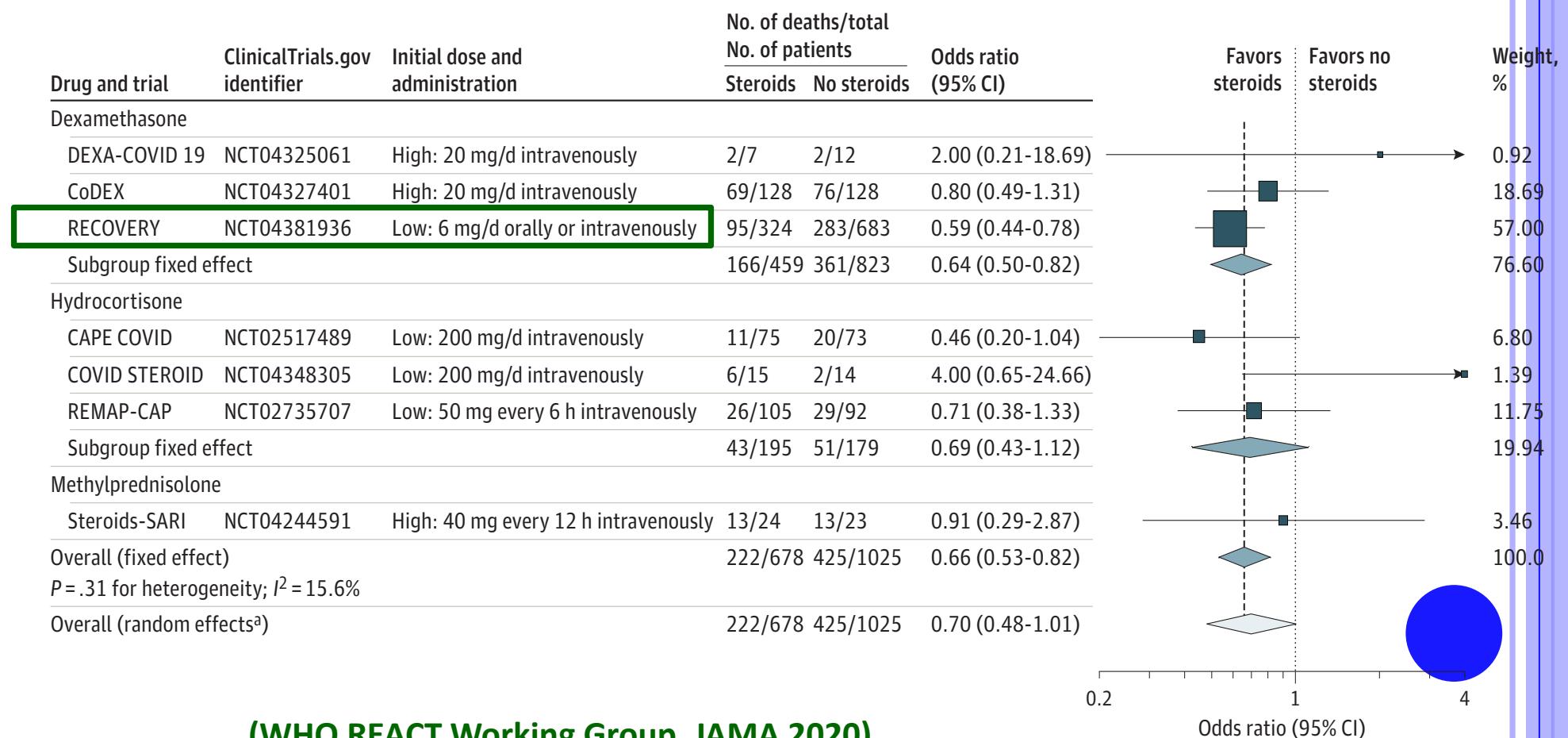
DXM...ET LES AUTRES



□Meta-Analyse

- 7 essais, 1700 patients, CTC vs Placebo, mortalité à J28

Figure 2. Association Between Corticosteroids and 28-Day All-Cause Mortality in Each Trial, Overall, and According to Corticosteroid Drug



(WHO REACT Working Group, JAMA 2020)

DXM



Pneumonie COVID+ requérant O2

Bénéfice si initiée au-delà de J5 des symptômes

Dose: 6 mg/j IV ou PO pour une durée max de 10 jours

Alternatives : méthylprednisolone (32 mg) ou prednisone (40 mg) ou hydrocortisone (160 mg)

Effets Indésirables (EI):

Hyperglycémie transitoire

Pas de signal sur infections secondaires

Pas de données / risque d'augmentation d'excrétion virale

Pas de données sur le pronostic > 28 j

Fadel R et al. Clin Infect Dis 2020

RECOVERY collaborative group N Eng J Med 2020

Prado Jeronimo et al. Clin Infect Dis 2020

Nelson B et al. Clin Infect Dis 2020

Sterne et al. JAMA 2020

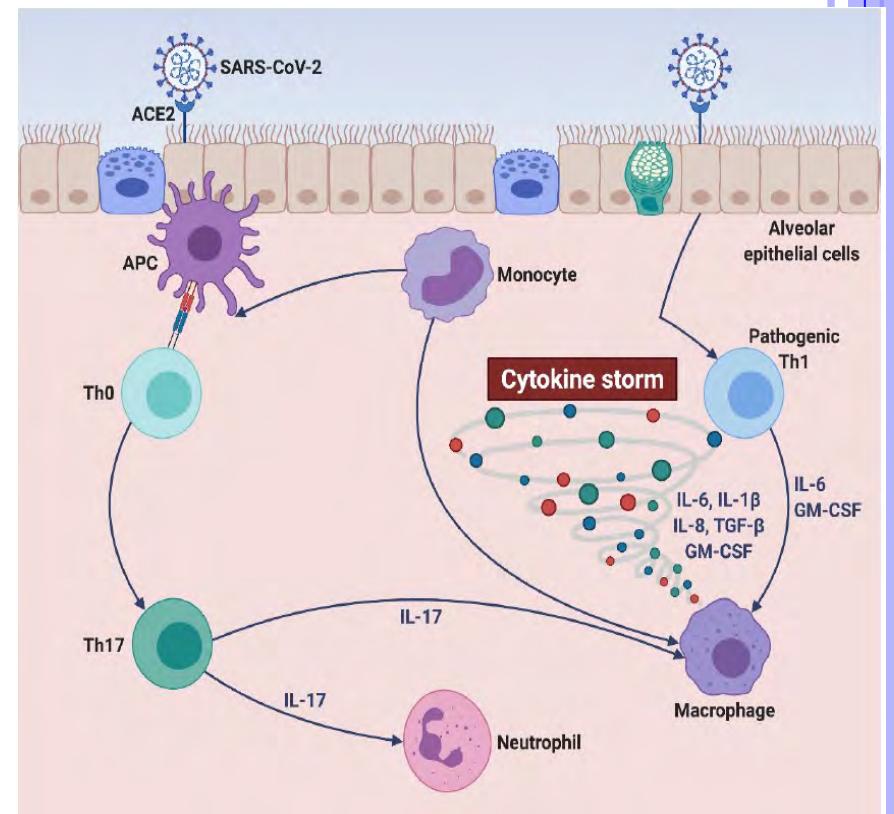
Tomazini BM et al. JAMA 2020

Dequin PF et al. JAMA 2020

Angus DC et al. JAMA 2020

2- Ac ANTI IL-6 R

- Orage cytokinique
- Lymphopénie et déficit en IFN type I et III
- Production IL-6 / Cov >> *M. influenza* et *parainfluenza*
- Inhibiteurs récepteur IL-6

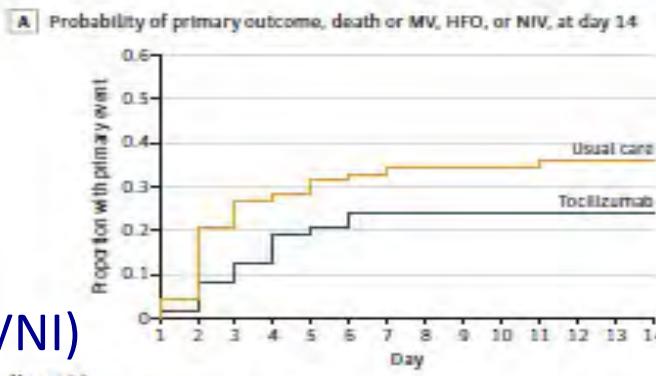


AC ANTI IL-6 R

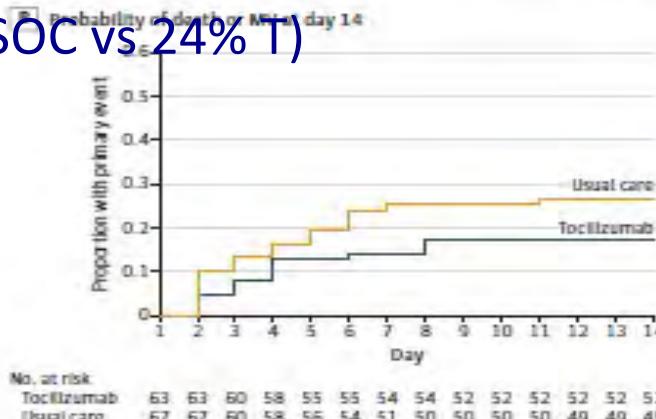
□ CORIMUNO-TOCI 1

- COVID + $O_2 \geq 3 L / mn$ (pas de VM ni VNI)
- 64 Toci / 67 SOC
- Bénéfice mortalité + VM à J14 (36% SOC vs 24% T)
- Résultats ns à J28

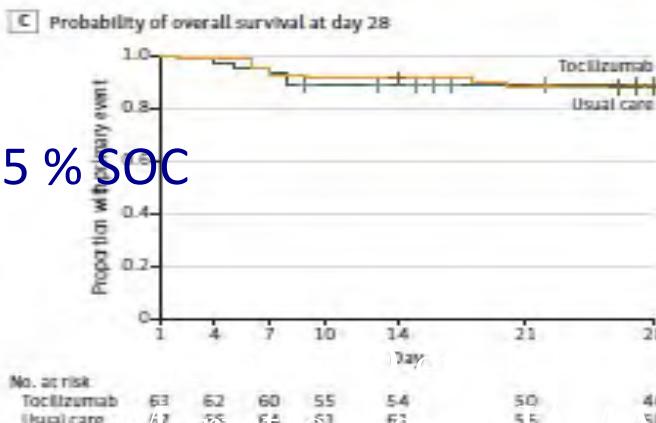
Figure 2. Occurrence of Primary Outcome Events During Follow-up



Parameter	Value
Median HR	0.58
90% CrI	0.33-1.00
95% CrI	0.30-1.11
P (HR <1)	0.95
P (HR <0.95)	0.93
P (HR <0.85)	0.87
P (HR <0.8)	0.83



Parameter	Value
Median HR	0.58
90% CrI	0.30-1.09
95% CrI	0.26-1.23
P (HR <1)	0.925
P (HR <0.95)	0.903
P (HR <0.85)	0.844
P (HR <0.8)	0.804



J28



AC ANTI IL-6 R

- Recovery:** 2022 Tocilizumab vs 2094 SOC
- Hypoxémie (sat < 94% AA ou oxygénothérapie), CRP \geq 75 mg/l
+ CT 82%
- Mortalité à J28
Toci 31% vs SOC 35% (RR=0,85; IC95% : 0.76-0.94, p=0,0028)
- Patients non VM : moins d'aggravation (VM ou décès) : 35% Toci vs 42% SOC (RR=0,84, IC95% : 0,84-0,92)
- Patients + VM pas de différence : 49% Toci vs 51% SOC (RR=0,93, IC95% : 0,74-1,18)
- Bénéfice association CT

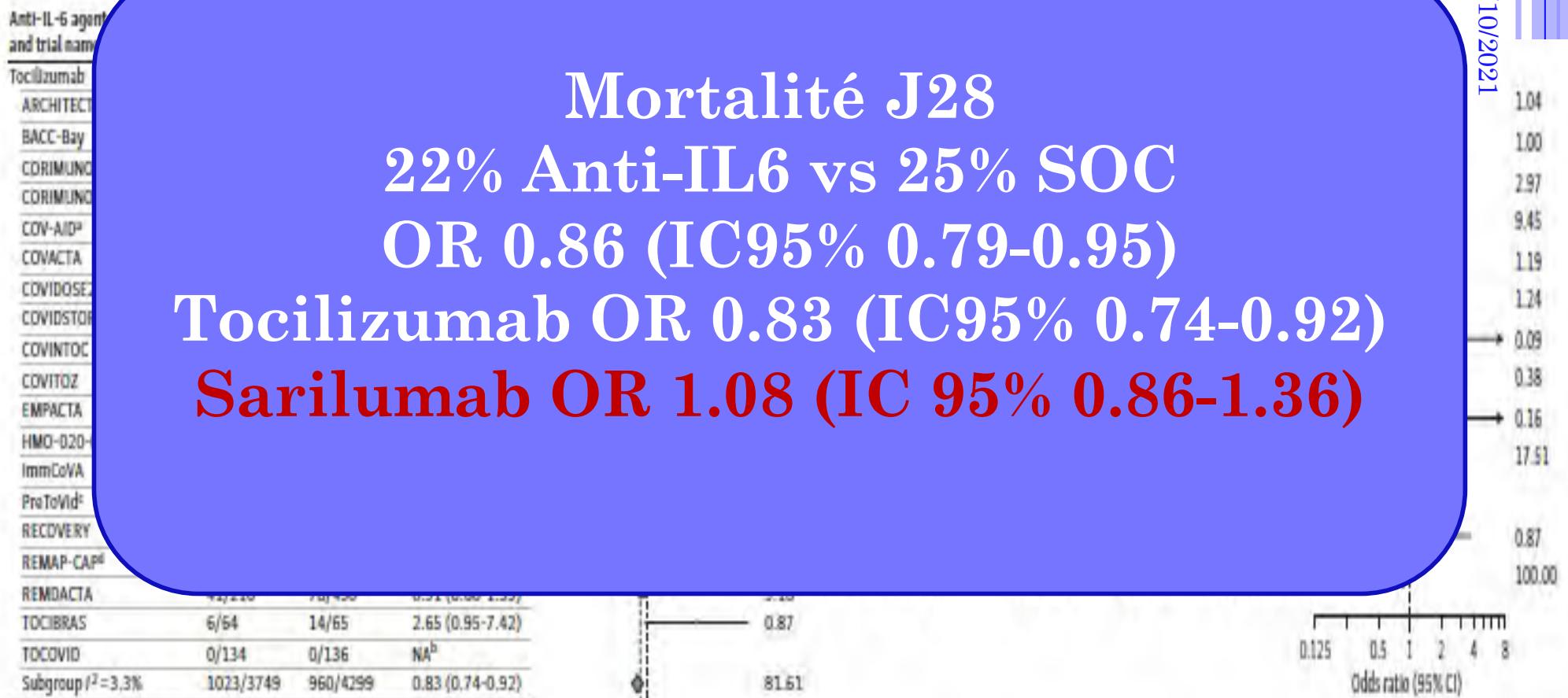


ANTI IL-6 R

- 27 essais, 11112 patients
- Mortalité globale à J28 : OR = 0.86 [IC95%, 0.79-0.95]; P = 0.03
- Mortalité ou VM à J28 : OR = 0.77 [IC95%, 0.70-0.85], P <0.001

Figure 1. Association Between IL-6 Antagonists vs Usual Care or Placebo and Primary Outcome of 28-Day All-Cause Mortality

Le 13/10/2021

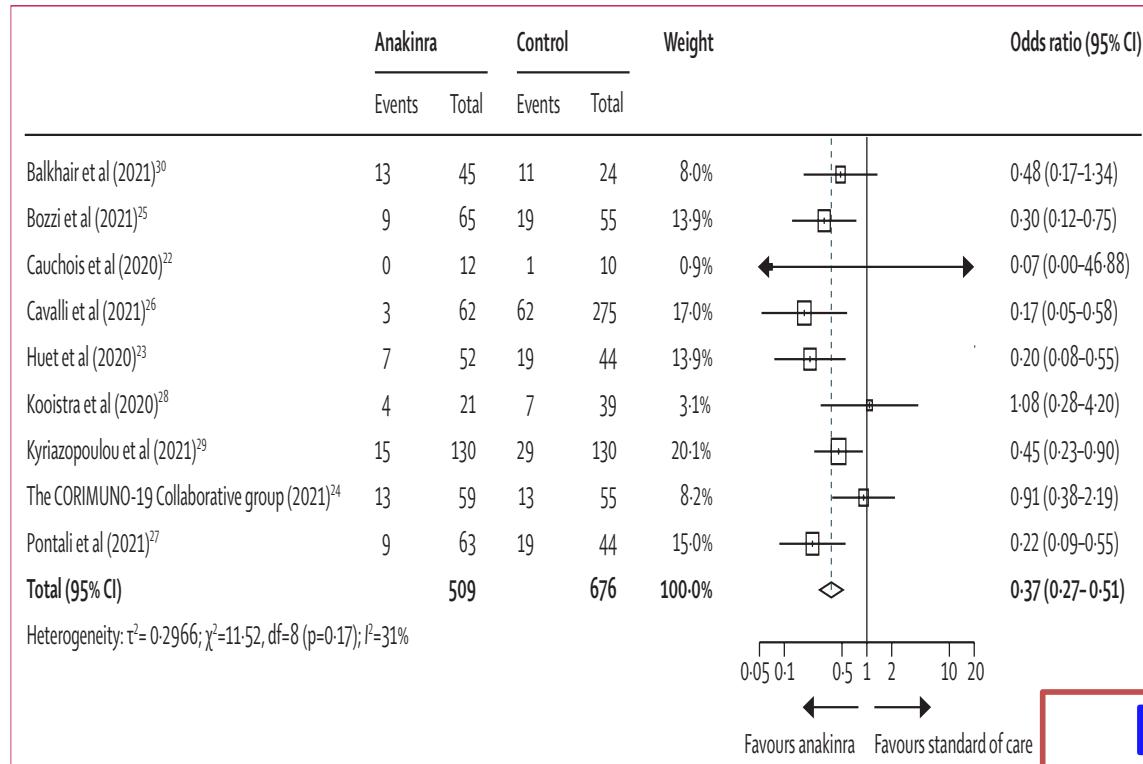


3- ANTI-IL1

Anakinra :

○ Meta-Analyse

- 1 185 patients, 9 études (8 études observationnelles, 1 RCT), mortalité



(Kyriazopoulou, Lancet Rheum 2021)

En attente de plus de données

Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia
(CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial

The CORIMUNO-19 Collaborative group*†



ANTI-IL1

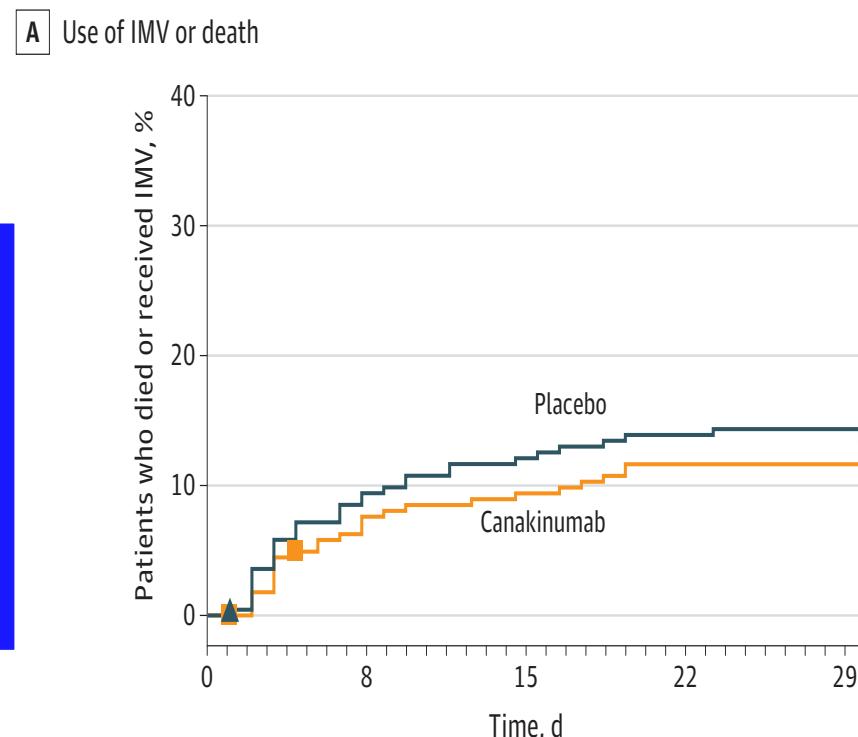
Canakinumab

RCT, Canada, 454 patients + SOC

70% O₂ « simple »

Survie sans VM à J29

89% Canakinumab
86% Placebo
OR 1.4 (0.8-2.5)



No. at risk	Canakinumab	Placebo
Canakinumab	227	227
Placebo	205	195
	202	192
	197	191

(Carrichio, JAMA 2021)

EN RÉSUMÉ

1. Tocilizumab :

Pas systématique

Pas si co infection bactérienne ou fongique ou ID

Pas en ambulatoire

RCT J 60

- Service de médecine :

oxygénothérapie + inflammation ++ (CRP \geq 75 mg/l) et pas d'amélioration à 48H SOC (dexaméthasone)

- USI et réanimation : (pas si VM)

oxygénothérapie à haut débit ou VNI et pas d'amélioration à 48H SOC (dexaméthasone)

délai < 72 H

2. Sarilumab : ne pas utiliser

3. Anakinra : ne pas utiliser, en attente de données

AVIS

relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6

17 juin 2021



LE PROGRAMME...

I. Molécules à activité anti virale

- 1. Hydroxychloroquine**
- 2. Ivermectine**
- 3. Lopinavir/ritonavir**
- 4. Remdisivir**

II. Immunomodulateurs...

- 1. DXM...**
- 2. Ac anti IL-6 R**
- 3. Ac anti IL-1**

III. Et les autres



1- VIT D

- Rôle immunomodulateur ?

Activité anti inflammatoire (réduction de la production de cytokines)

Activité antivirale : augmentation ACE2

- Etude de cohorte, 18148 employés d'une entreprise (/50 états)

- Dosage VitD en 2019 ou 2020 (avant l'épidémie)

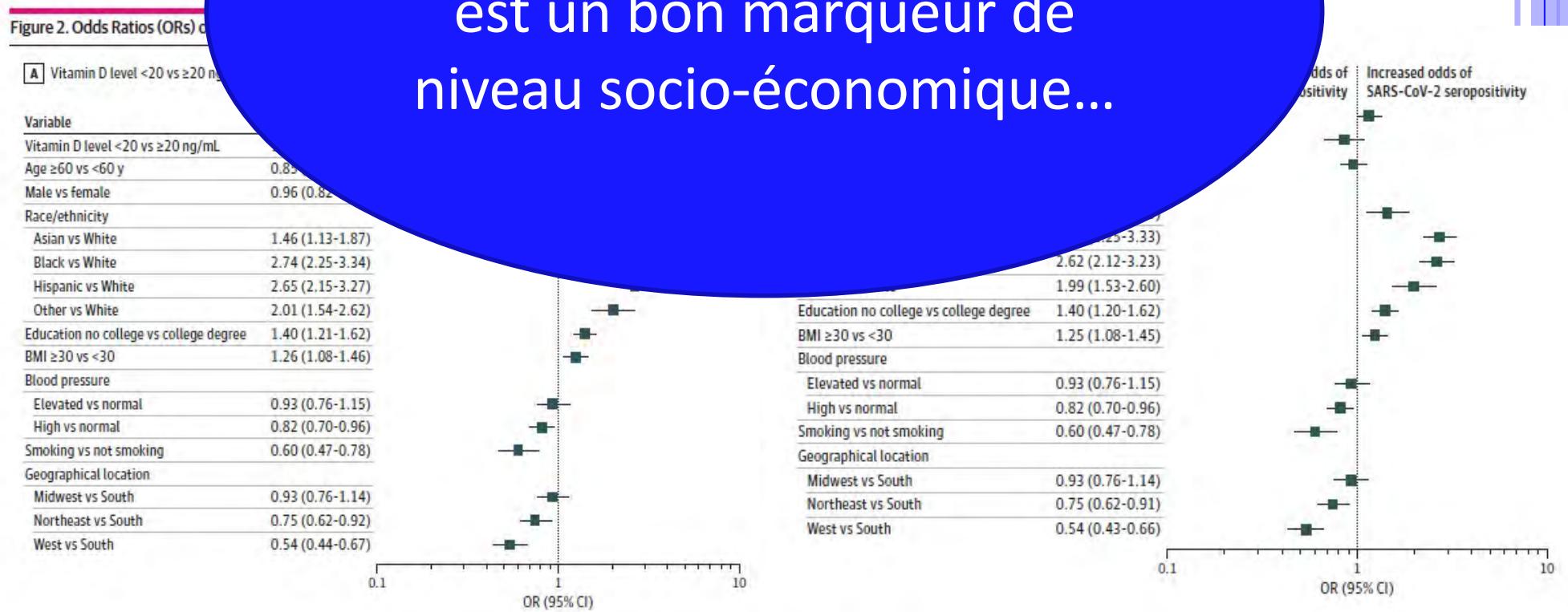
- COVID confirmée par sérodiagnostic

- VitD < 20ng/mL associée à risque de 1.28 (95% CI, 1.10-1.48; $P = .001$) à 1.47 (95% CI, 1.28-1.70; $P < .001$)

MAIS...

- Multivariable models adjusting for age, race/ethnicity, sex, education, BMI, blood pressure, smoking status, and geographical location
 - Odds ratio = 1.09 (95% CI, 0.93-1.25)

La vit D
est un bon marqueur de
niveau socio-économique...



2- STATINES (1)

□ Effet immunomodulateur

- Inhibition réponse pro inflammatoire induite par TLR
- Activation ACE-2

□ Inhibition replication virale

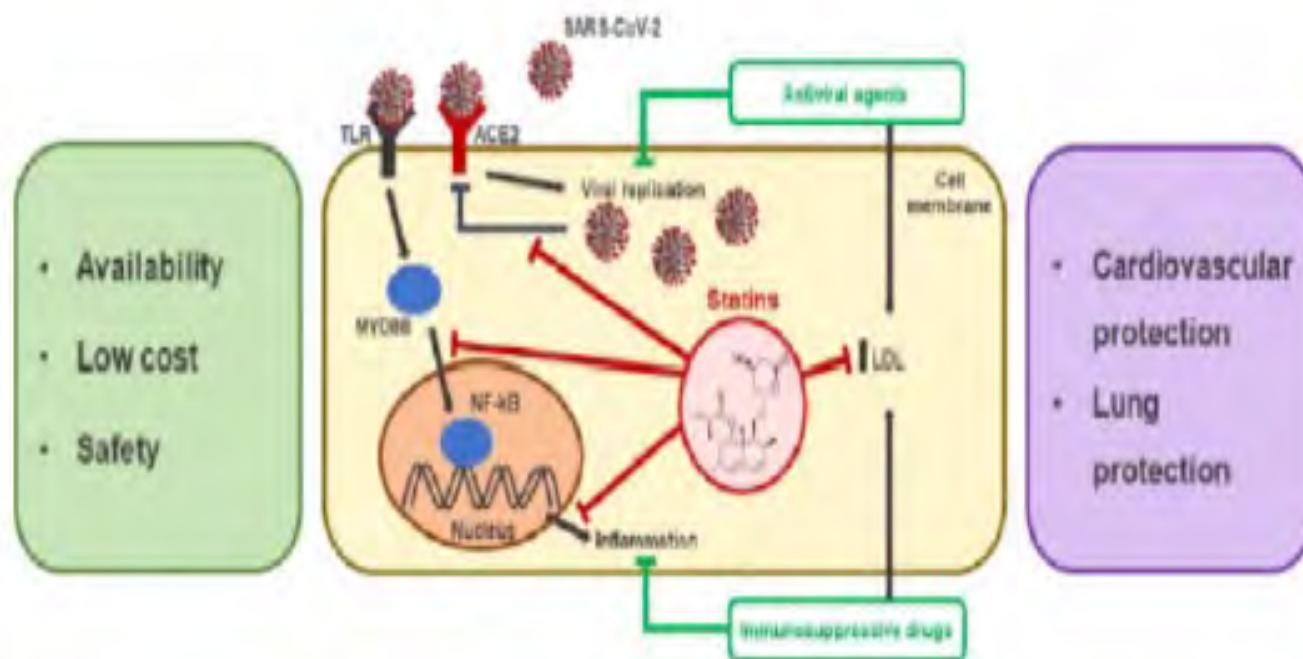


Figure 1 Molecular mechanism of actions and proposed advantages of statins in COVID-19. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causal agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19), enters the cell through angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Once in

(Castiglione V et al Eur J Cardiovasc Pharmacol 2020)

STATINES (2)

AVIS

relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques
dans la prise en charge du Covid-19

□ Etudes observationnelles :

- Diminution de mortalité
- Diminution des formes graves
- CORONADO : facteur de risque de gravité ?

□ Durée de traitement antérieur ? Posologie ? Type de molécule ?

4. Le HCSP recommande

S'agissant des médicaments suivants dans l'indication « traitement du Covid-19 »

Etant posé que leur éventuelle prescription dans une autre indication, chez un patient atteint de Covid-19 ne doit, en règle, pas être interrompue du seul fait de cette pathologie, sauf intolérance, interaction médicamenteuse... :

- Statines

De ne pas utiliser les statines pour le traitement du Covid-19 en dehors des essais cliniques randomisés.



THM

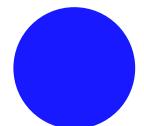
I. Molécules à activité anti virale

1. Hydroxychloroquine
2. Ivermectine
3. Lopinavir/ritonavir
4. Remdisivir



II. Immunomodulateurs...

1. DXM = SOC
2. Ac anti IL-6 R : + CT, formes hyperinflammatoires
3. Ac anti IL-1 : ???



MOLÉCULES REPOSITIONNÉES : L'ÉCHEC ?

- Echec de la coordination de la recherche
- Échec de la communication
- Echec du contrôle des prescriptions
- Avons-nous appris de nos erreurs ?



Do's and Don't's for Influenza Prevention.

(Douglas Island News.)

Wear a mask.

Live a clean, healthy life.

Keep the pores open—that is bathe frequently,

Wash your hands before each meal.

Live in an abundance of fresh air, day and night.

Keep warm.

Get plenty of sleep.

Gargle frequently (and always after having been out) with a solution of salt in water. (Half teaspoon of salt to one glass—eight ounces—of water).

Report early symptoms to the doctor at once.

Respect the quarantine regulations.

Avoid crowds. You can get the influenza only by being near some one who is infected.

Avoid persons who sneeze or cough.

Do not neglect your mask.

Do not disregard the advice of a specialist just because you do not understand.

Do not disregard the rights of a community—obey cheerfully the rules issued by the authorities.

Do not think you are entitled to special privileges.

Do not go near other people if you have a cold or fever—you may expose them to the influenza and death. See the doctor.