



Pneumonies à SARS-CoV-2

Actualités et perspectives thérapeutiques

Dr Paul Loubet

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Paul Loubet

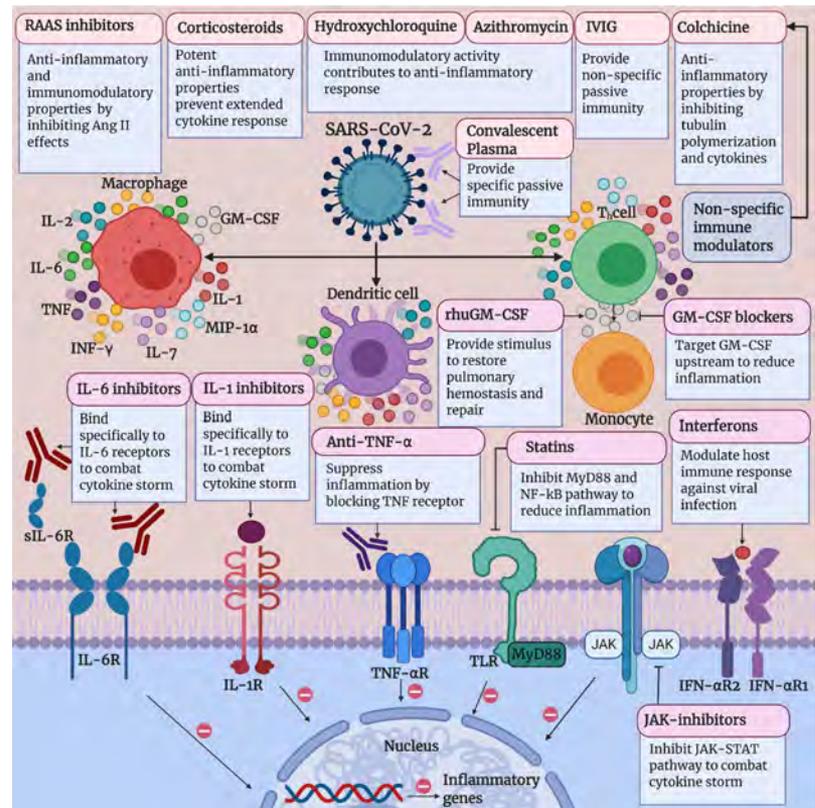
Titre : Pneumonies à SARS-CoV-2 Actualités et perspectives thérapeutiques

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique : **Astrazeneca, GSK, Pfizer** OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations **Gilead, Pfizer** OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Plan

- Thérapies antivirales
 - Remdesivir
 - Plasma convalescents
 - Ac Monoclonaux
- Thérapies Immunomodulatrices
 - Corticoïdes
 - Anti-IL6
 - Anti-IL1
 - Inhibiteur JAK



Thérapies antivirales

Remdesivir, Plasma de convalescents, mAbs

Remdesivir (analogue nucleosidique)

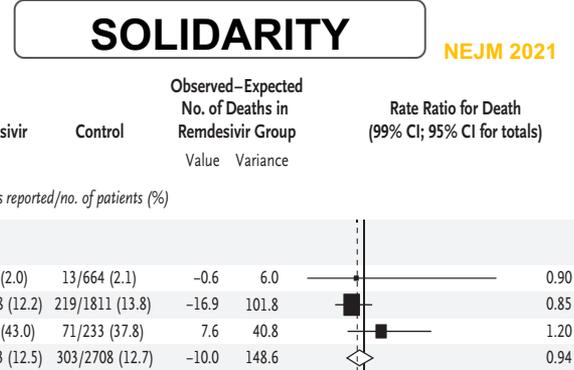
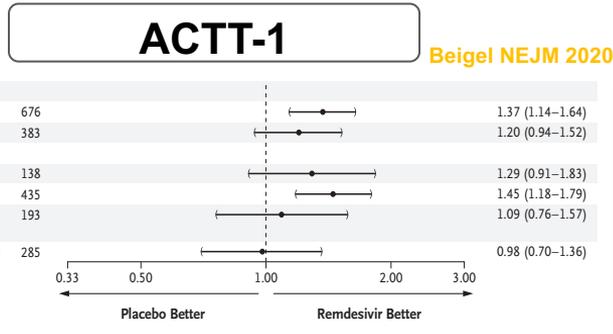


Figure 3. Time to Recovery According to Subgroup.

CJS: Mortalité
Patient sous O2 HR 0.30 (0.14-0.64)

Meta-Analyse

Supplemental oxygen and not ventilated at baseline

Study	Group	n	Deaths	Rate	HR
Beigel et al [ACTT-1], 2020 (5)	Placebo	9	232	25	203
	Remdesivir	11	129	7	68
Wang et al, 2020 (13)	Placebo	192	1828	219	1811
	Usual care	98	254	71	233
Pan et al [Solidarity], 2020 (4)	Usual care	192	1828	219	1811
Fixed-effects model		212	2189	251	2082

Heterogeneity: $I^2 = 71\%$

Kaka Ann Inter Med 2021

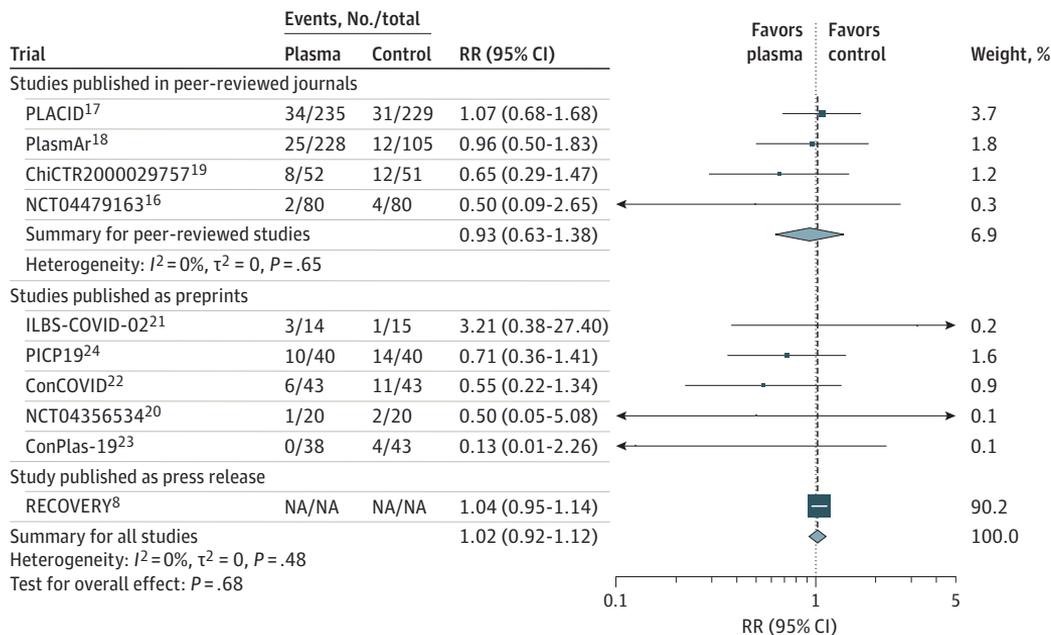


CJS: Evolution vers VM/ECMO
HR 0.7 (0.6-0.9)

Plasma de convalescents

- Meta-analyse, 10 RCTs, mortalité J15-30

A All-cause mortality



Janiaud, JAMA 2021

Plasma de convalescents

- RECOVERY Trial (UK)
 - 11 558 patients, Plasma + SOC vs SOC (1:1), mortalité à J28
 - 5% VM, 87% O₂, 8% pas O₂
 - Médiane début symptômes 9j (6-12)

Mortalité J28
24%

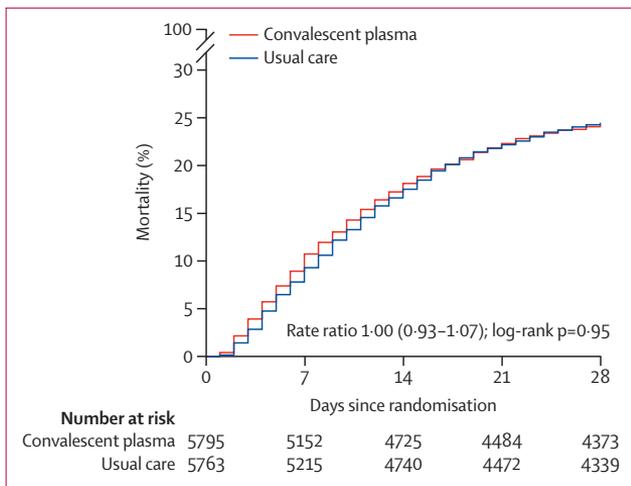
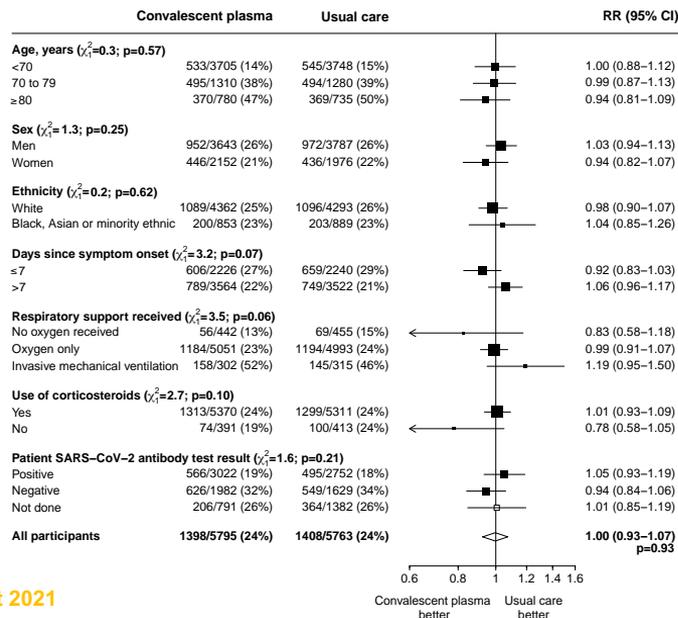


Figure 2: Effect of allocation to convalescent plasma on 28-day mortality

Figure 3: Effect of allocation to convalescent plasma on 28-day mortality by prespecified characteristics at randomisation



Plasma de convalescents

Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19

Hueso, Blood 2020

Potential benefit of convalescent plasma transfusions in immunocompromised patients with COVID-19

Rodionov, Lancet 2021

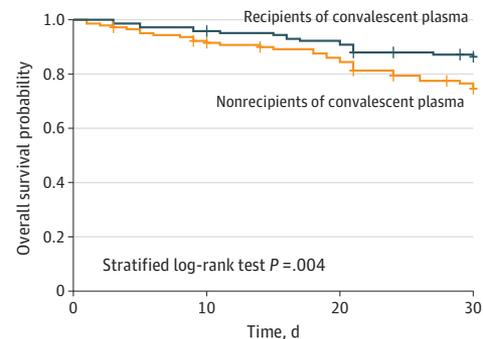
JAMA Oncology | Original Investigation

Association of Convalescent Plasma Therapy With Survival in Patients With Hematologic Cancers and COVID-19

Thompson, JAMA Oncol 2021

- 966 patients, 70 centres
- 143 PC vs 843 contrôles
- 1/3 sous VM
- Score Propension
- HR 0.52 (IC95% 0.29-0.92)

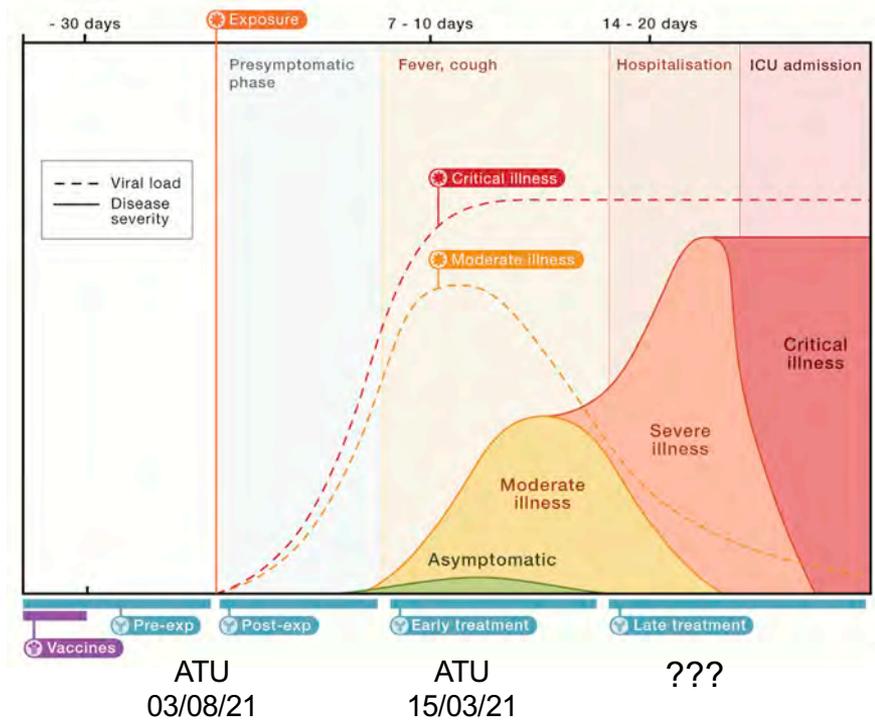
B Propensity score-matched comparison



No. at risk	0	10	20	30
Nonrecipients of convalescent plasma	143	128	109	79
Recipients of convalescent plasma	143	137	129	108



Anticorps monoclonaux



Bamlanimab

ACTIV-3 Study Group, NEJM 2021

ORIGINAL ARTICLE

A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19

Arrêt prématuré

Corti, Cell 2021

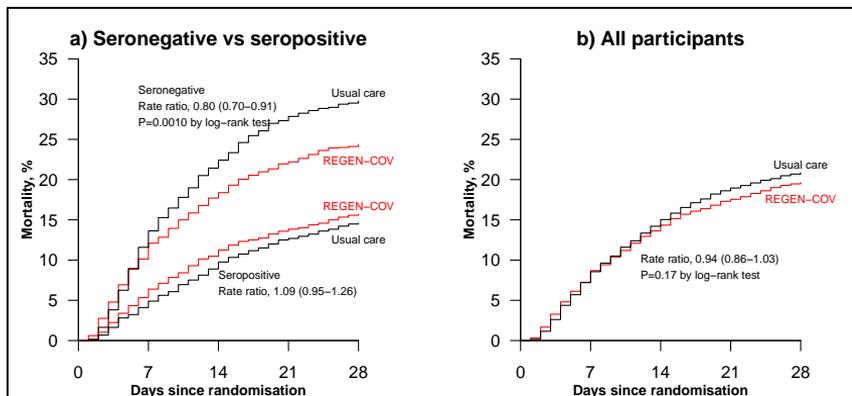
22^{es} JNI, Montpellier du 30/08 au 1^{er}/09/2021

Anticorps monoclonaux : Casirivimab + Indevimab

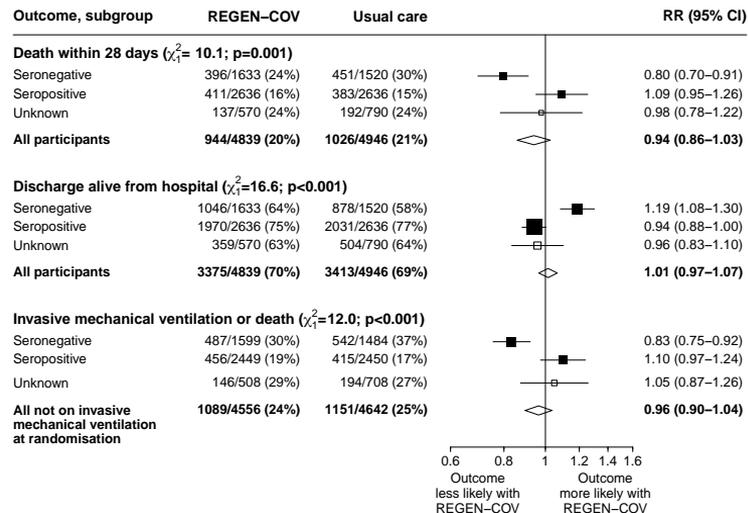
RECOVERY Trial (UK)

- 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%



Synthèse

- Remdesivir
 - Si O₂
- Plasma convalescent
 - Pas effet
 - Déficit Immunité B
- mABs
 - Uniquement chez les séro nég
 - Attente plus de données

Perspectives

- Autres Ac monoclonaux
 - AZD 7442 (Discovery 2.0, EU Response, ACTIV3, NIH)
- Anticorps polyclonaux (XAV-19, Résultats phase 2 POLYCOR) (Gaborit, Trials 2021)
- Antiviraux direct
 - Molnupiravir (MK 4482, analogue nucléotidique)
 - résultats phase 2a, patients ambulatoires clairance virale plus rapide, négativation PCR tous les patients traités à J5 (Fischer, MedRxiv 2021).
 - Essai phase 2/3 à venir patients hospitalisés avec O2 simple, USA (NCT04575584)
 - AT-527/RO7496998 (analogue nucléotidique). Phase 2 : Réduction charge virale patients hospitalisés
 - Inhibiteurs protéases (PF 07304814 et PF 07321332)

Immunomodulateurs

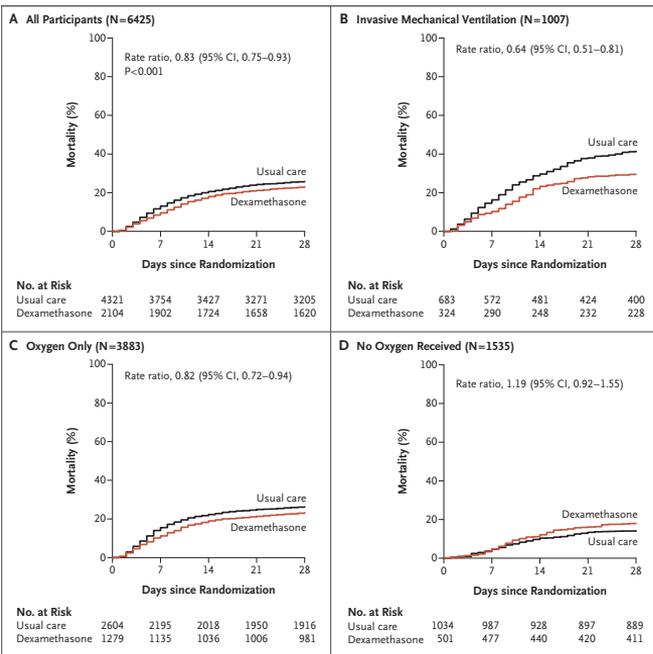
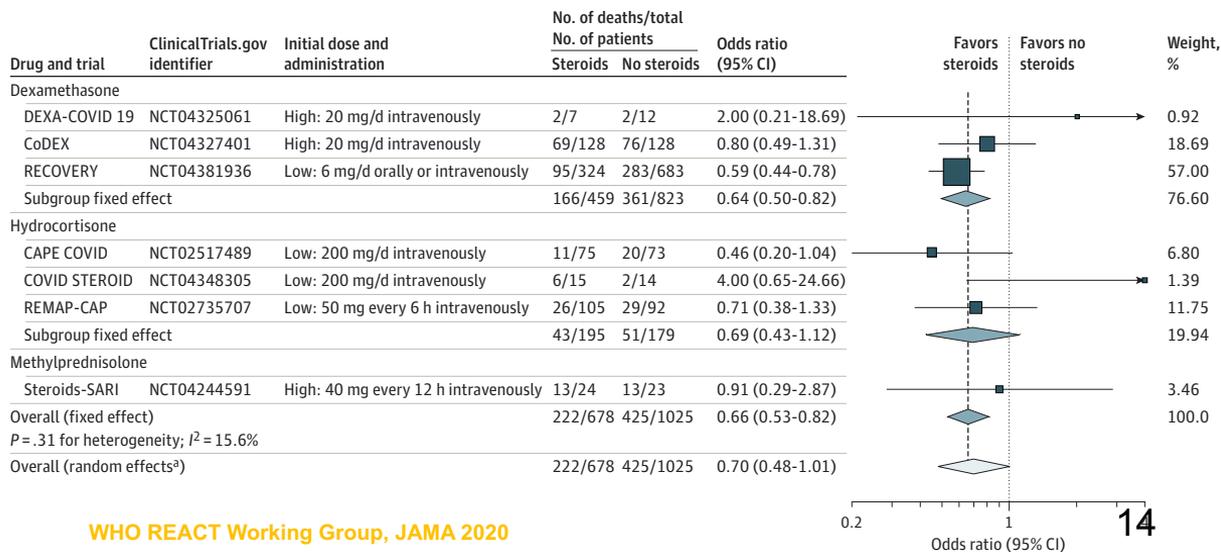
Corticoides, Anti-IL1, Anti-IL6, Inhib JAK

Corticoides systémiques

Recovery Collaborative Group, NEJM 2021

- 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

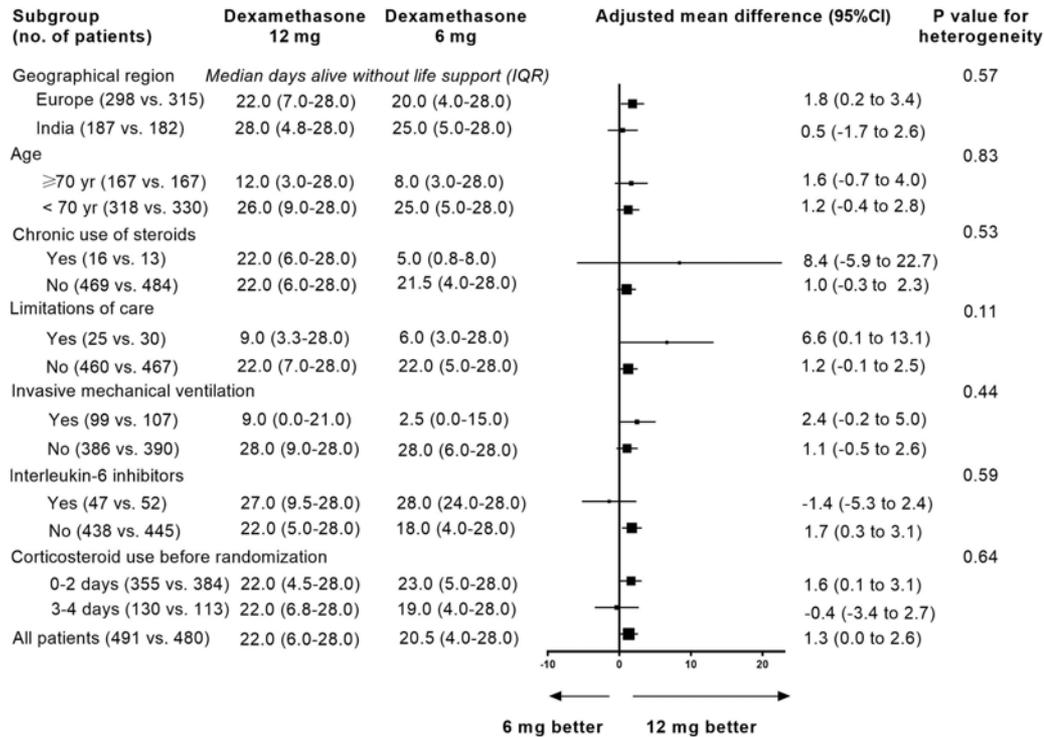


RECOVERY



Corticoides systémiques

- RCT, double aveugle, Europe/Inde, 982 patients
- 10 l/min ou VM
- 10j DXM 6mg vs 12 mg
- Survie sans support à J28



Anti-IL6

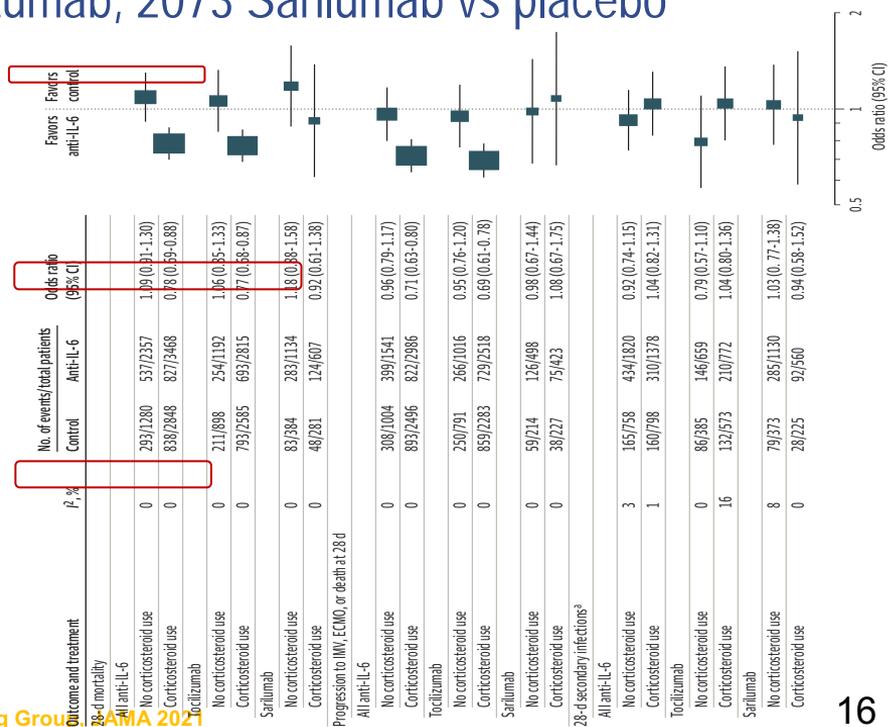
• Meta-Analyse

- 27 essais, 10 930 patients (4299 Tocilizumab, 2073 Sarilumab vs placebo ou SOC), mortalité à J28

Mortalité J28
23%

Anti-IL6 OR 0.86 (IC95% 0.79-0.95)
Tocilizumab OR 0.83 (IC95% 0.74-0.92)
Sarilumab OR 1.08 (IC 95% 0.86-1.36)

Subgroup	All anti-IL-6 agents		I ² , %	OR (95% CI)
	Anti-IL-6	Control		
28-d mortality				
Respiratory support at randomization				
Oxygen flow rate ≤15 L/min	277/2246	283/1708	0	0.81 (0.67-0.98)
Noninvasive ventilation	588/2209	544/1655	8	0.83 (0.72-0.96)
IMV or ECMO	496/1289	305/728	0	0.95 (0.78-1.16)



Anti-IL1

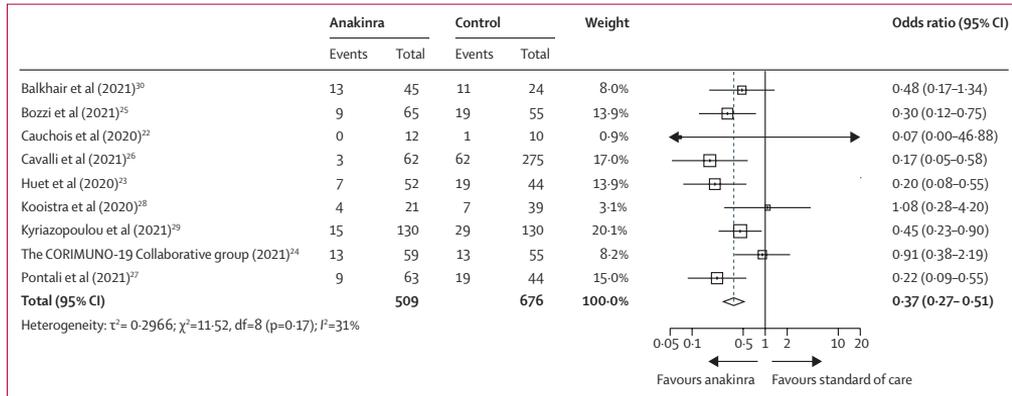
- Anakinra : Pas de nouveauté
- Meta-Analyses
 - 1 185 patients, 9 études
 - (8 études observationnelles, 1 essai), mortalité

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*†

Lancet Respir Med 2021



Effet sur la mortalité
Uniquement si

CRP > 100 mg/L
Pas association à DXM
aOR 0.23 (0.12-0.4) vs 0.72 (0.37-1.41)



Kyriazopoulou, Lancet Rheum 2021

22^{es} JNI, Montpellier du 30/08 au 1^{er}/09/2021

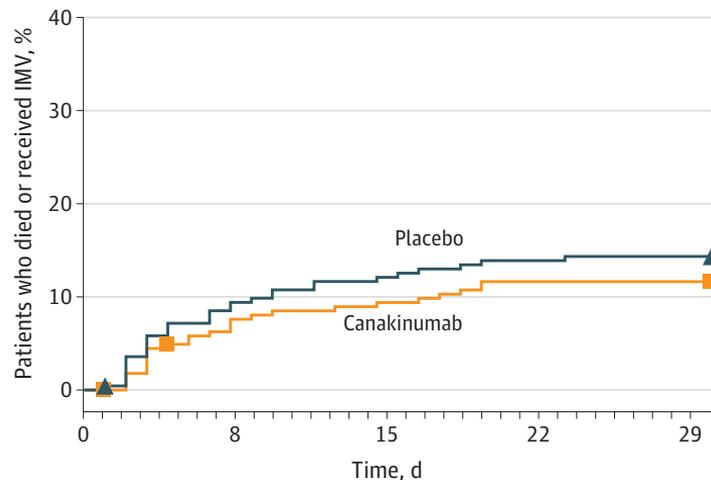
En attente de plus de données

Anti-IL1

- Canakimumab
- RCT, double aveugle, Canada, 454 patients
- Canakimumab dose unique IV + SOC vs SOC + Placebo
- 70% O₂ simple
- Survie sans VM à J29

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

A Use of IMV or death



No. at risk					
Canakinumab	227	205	202	197	197
Placebo	227	201	195	192	191

Inhibiteurs de JAK

- Baricitinib (JAK 1&2)
- COV-BARRIER, RCT, double aveugle, 1 525 patients (1:1)
- Baricitinib 4mg/j + SOC vs SOC + Placebo, 14j, Aggravation à J28
 - OS4 12%, OS5 63%, OS6 24%



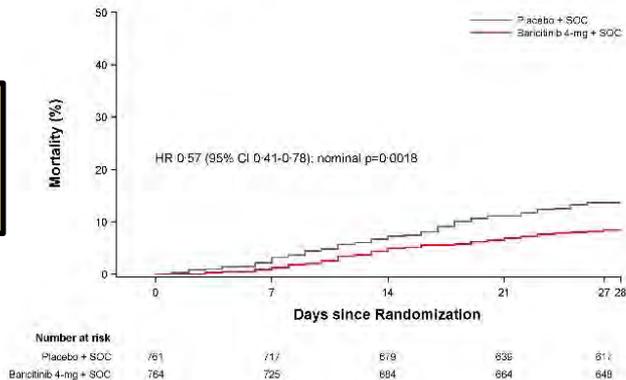
Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19

Kalil, NEJM 2021

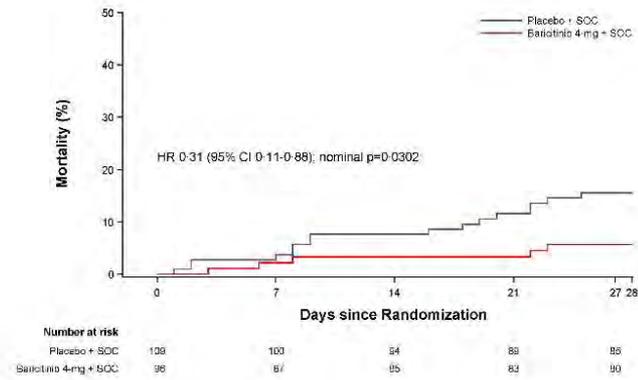
Mortalité J28 (CJS)

Progression à J28
28% Baricitinib vs 31% Placebo
OR 0.85 (IC95% 0.67-1.08)

A Overall (Population 1)



B Population 2



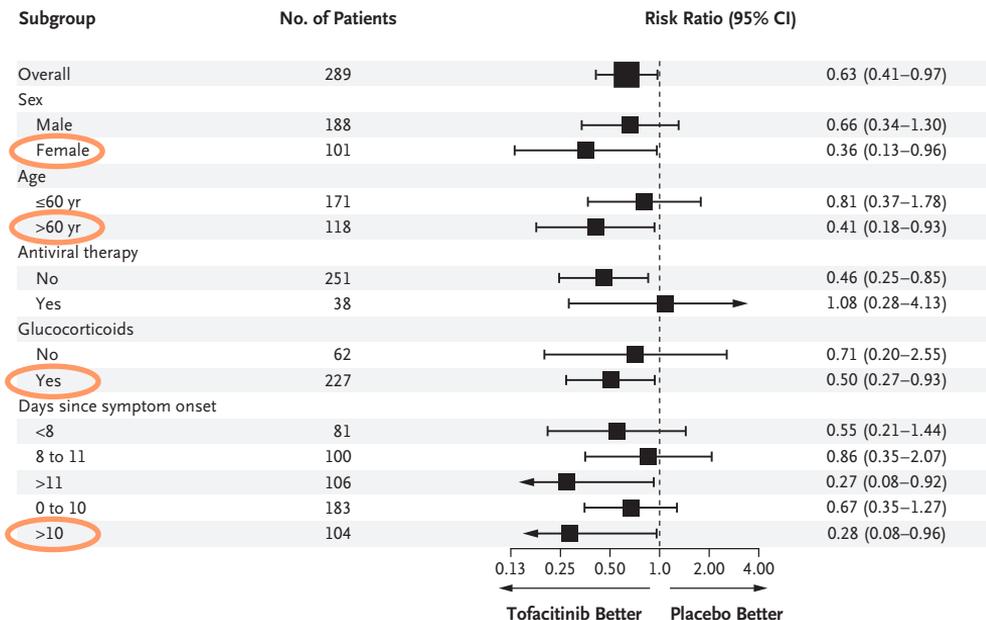
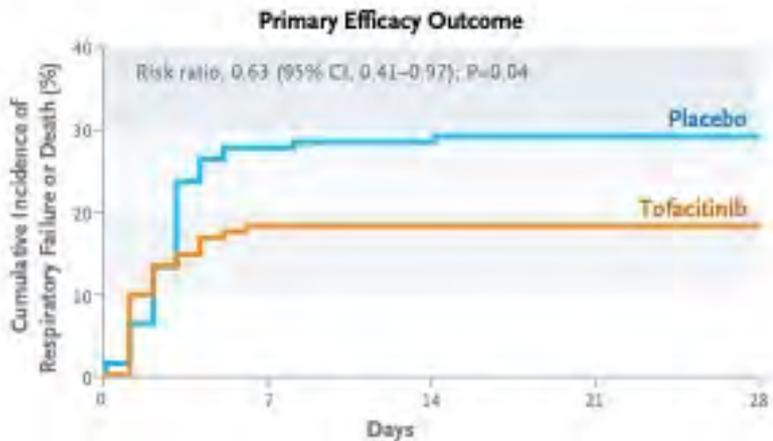
Inhibiteurs de JAK

- Tofacitinib (JAK 1&3)

- RCT double aveugle (Brésil, 15 sites), 289 patients (1:1)
- Tofacitinib (10mgx2/j) + SOC vs SOC + Placebo, 14 j, Décès ou défaillance respiratoire à J28
 - 25% pas O₂, 63% O₂ simple, 13% OHD

ORIGINAL ARTICLE

Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia



Synthèse

- Corticoïdes
 - SOC
 - Posologie, durée, molécules
- Anti-IL6, Anti-JAK
 - En association aux CTC
- Anti-IL1
 - Manque données de qualité

Perspectives

- Cadre utilisation Anti-IL6, JAK. Comparaison IL-6 vs JAK (+ CTC)
- Molécules inhalées
 - INF- β 1-a,
 - Essai petite taille 48 patients vs 50 placebo, 2/3 sous O₂, 14j, Amélioration clinique + fréquente (Monk, Lancet Resp Med 2020)
 - Phase 3
- Autres immunomodulateurs
 - Anti GM-CSF (Mavrilimumab) (De Luca, Lancet Rheumatol 2020 ; Cremer Lancet Rheumatol 2021)
 - Inhibiteur du complément
 - Anti-C5a (Vilobelimab) (Vlaar, Lancet Rheumatol 2021)
 - Anti-C5aR1 (Avdoralimab) : résultats négatifs phase 2, Essai Force (Communiqué Presse, Juillet 2021)
 - Antagoniste récepteur bradykinine 2 (van de Veerdonk, JAMA Open Net 2021)

Conclusions

- Attente d'autres molécules antivirales
Utilisation mAbs chez les séronégatifs ?
- A associer au traitement immunomodulateur actuel (SOC) qui risque évoluer

CTC → CTC + Anti-IL6/Inhib JAK

Notions de timing administration et sous groupe patients essentielles

Merci de votre attention

