

Module AFRANUM #1 : COVID-19 (1)

Modération : Charlotte Charpentier / Louise Fortès

- Introduction *Gilles Wandeler*
- Actualités virologiques *Charlotte Charpentier et Ahidjo Ayouba*
- Aspects cliniques et thérapeutiques *Guillaume Martin-Blondel*
- Vaccination *Brigitte Autran*

Chaque intervention sera suivie d'une séance de Q&R

Actualités cliniques et thérapeutiques COVID-19

Pr Guillaume Martin-Blondel

Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Toulouse

& Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (Infinity)

INSERM UMR1291 - CNRS UMR5051 - Université Toulouse III



Liens d'intérêts

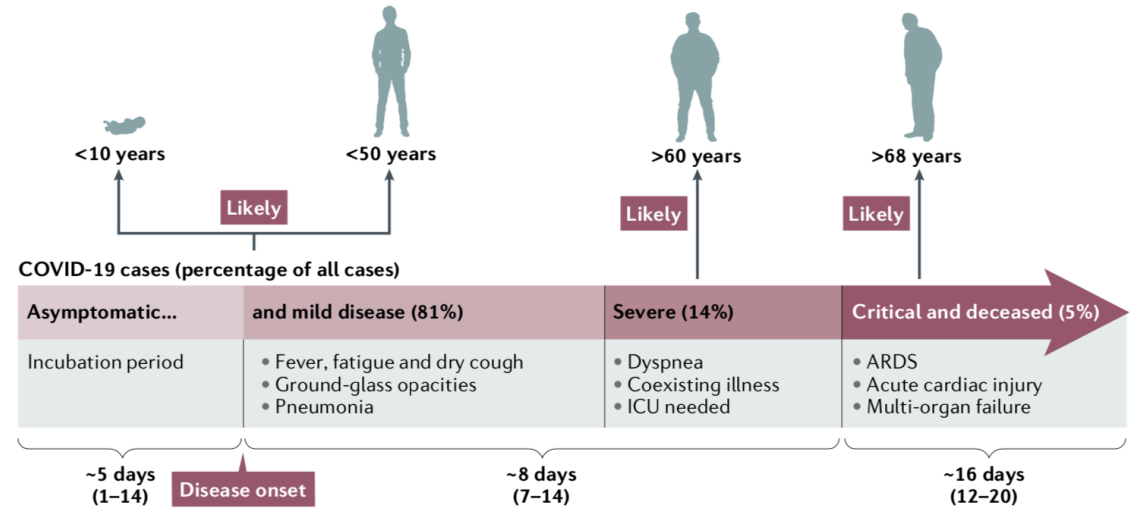
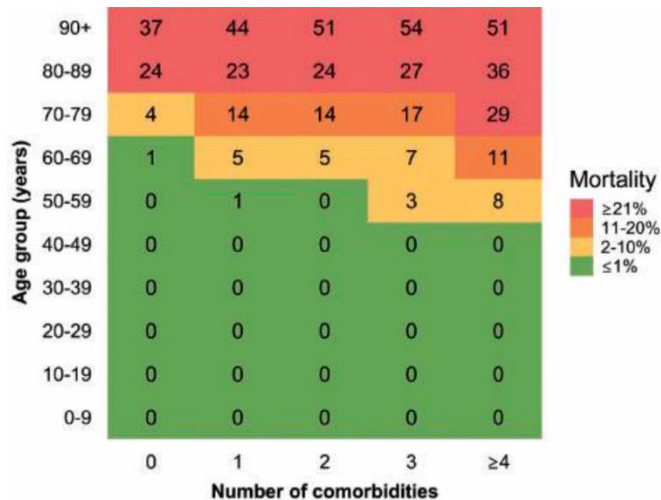
- Recherches cliniques : 0
- Board : MSD
- Cours, formations, congrès : MSD, Abbvie, Sanofi, Gilead, Lilly, Pfizer
- Aides pour des recherches : 0

Sommaire

1. Brefs rappels
2. Impact des variants
3. Prise en charge thérapeutique recommandée en France
4. Perspectives thérapeutiques en cours d'évaluation

Brefs rappels

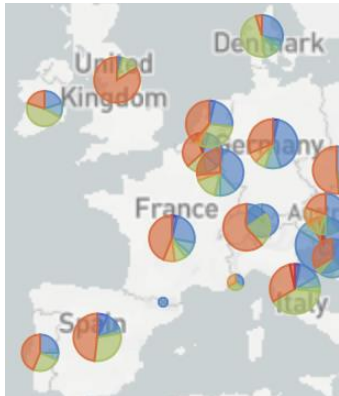
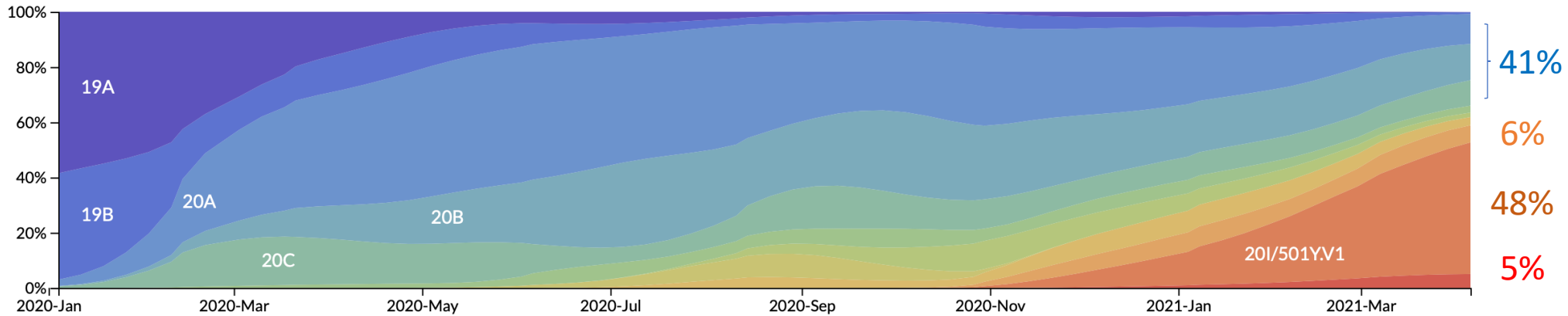
- SARS-CoV2, Betacoronavirus, ARN
- Transmission gouttelette > aérosol
 - 44 à 79% transmissions en phase pré-symptomatique
 - Infectiosité faible 8-10 jours après le début des symptômes
- R_0 2,2 (IC95 1,4-3,9) à 5,7 (IC95 3,8-8,9)
- FDR



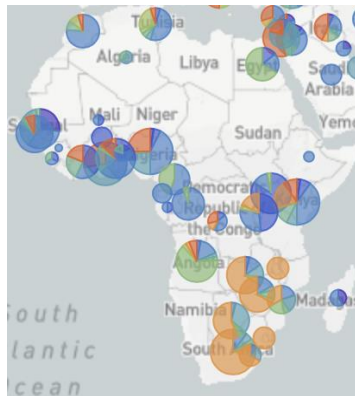
Cohorte ISARIC	
Fever	41109 (68.4)
Cough	40930 (68.1)
Shortness of breath	37577 (62.5)
Fatigue	23319 (38.8)
Confusion	13732 (24.1)
Diarrhoea	10061 (16.8)
Muscle pains	9472 (15.8)
Headache	6154 (10.3)
Joint pains	3229 (5.4)
Altered sense of taste	2011 (5.2)
Altered sense of smell	1733 (4.5)



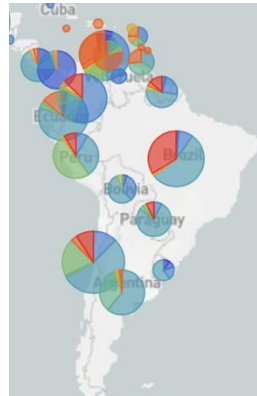
Impact des variants



20I/501Y.V1 (UK) B1.1.7



20H/501Y.V2 (S. Africa) B.1.351



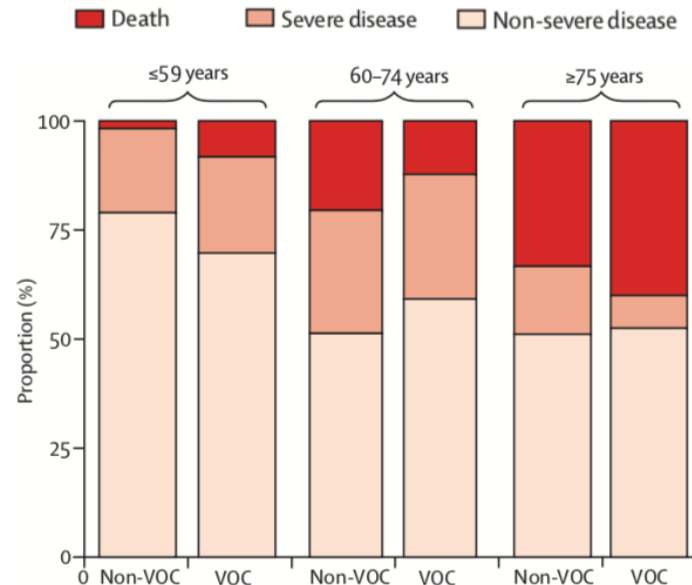
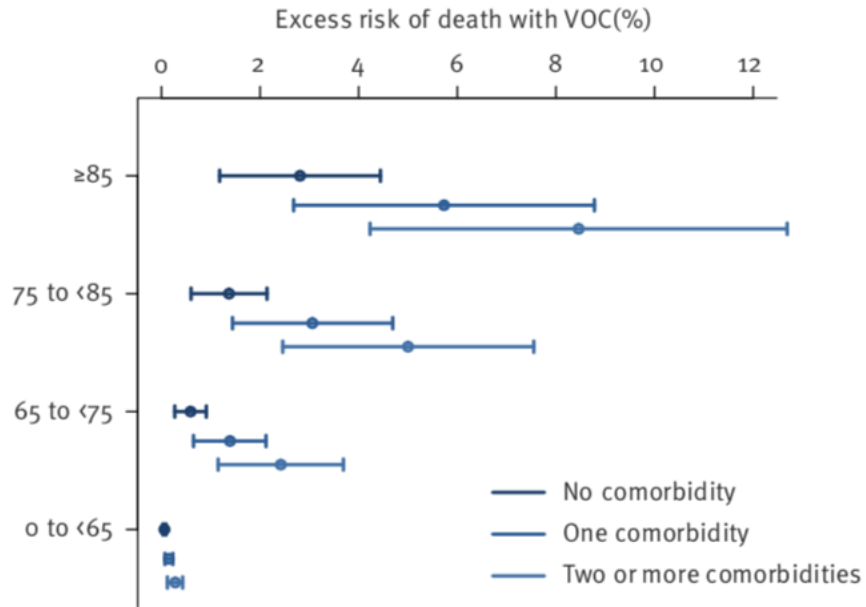
20J/501Y.V3 (Br.) B.1.1.28

➔ Influence des variants V1, V2 et V3?

- Transmission?
- Histoire naturelle?
- Mortalité?
- Réponses aux traitements/vaccins?

Impact des variants

VOC	Transmissibilité	Type et durée symptômes, risque d'hospitalisation et de décès
V1	UK, 12/2020: +75% (IC95 70-80) UK, 12/2020: +52% (IC95 46-58) Fr, 01/2021: +59% (IC95 54-65) [Charge virale NP 0,5 log >]	Symptômes, UK, questionnaires: pas d'impact Hospitalisation, Danemark, cohorte : OR ajusté: 1,64 (IC95 1,3-2) Décès, UK, communautaire: Cas-témoin, HR 1,64 (IC95 1,3-2); Cohorte: HR 1,67 (1,3-2) Décès, UK, Londres, hôpital: Cohorte, PR 1,02 (IC95 0,76-1,38)



Neutralisation par Ac
naturels/vaccinaux/monoclonaux

Réinfection 0,7% (IC95 0,6-0,8)
Neutralisation *in vitro* par Ac vaccinaux
ARNm diminuée 1,8 à 2 fois
Efficacité Ac monoclonaux

Transmissibilité accrue
Sévérité accrue à confirmer
Pas d'échappement immunité naturelle
ou vaccinale

Limites: Pas de séquençage, tension structurelles?

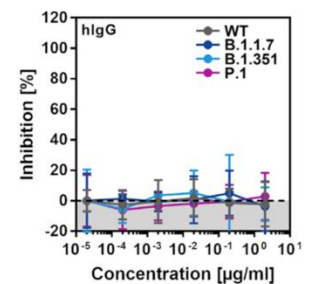
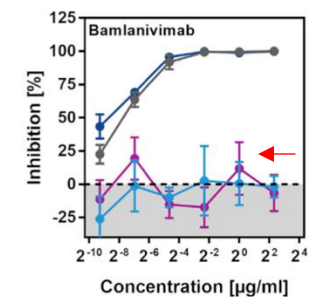
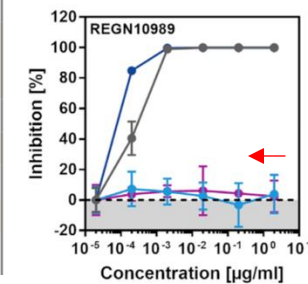
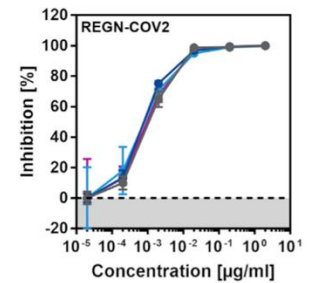
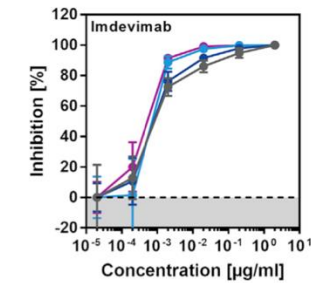
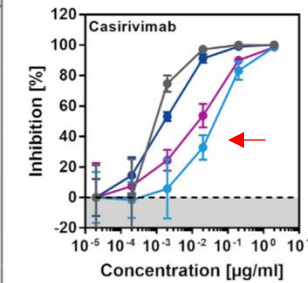
Leung, Eurosurv 2021; Zhao, JTM 2021; Gaymard, Eurosurv 2021; Bager, MedRxiv 2021; Challen, BMJ 2021; Davies, Nature 2021; Grint, Eurosurv 2021; Frampton, TLID 2021; Graham, Lancet Public Health 2021; Muik, Science 2021; Wu, NEJM 2021; Hoffmann, Cell 2021

Impact des variants

VOC	Transmissibilité	Type et durée symptômes, risque d'hospitalisation et de décès
V2	+ 50% (IC95 1,20-2,13)	?
V3	x 2,5 (IC95 2,3-2,8)	?

Table 1. Summary Results on SARS-CoV-2 Vaccine Trial Efficacy and Viral Neutralization of the B.1.1.7, P.1, and 501Y.V2 Variants, as Compared with Preexisting Variants.*

Vaccine (Company)	Preexisting Variants			Neutralization by Pseudovirion or Live Viral Plaque Assay			Efficacy in Settings with 501Y.V2 Variant
	Sample Size	Efficacy in Preventing Clinical Covid-19	Efficacy in Preventing Severe Covid-19	B.1.1.7 Variant	P.1 Variant	501Y.V2 Variant	
	no.	% (no. of events with vaccine vs. placebo)					%
Ad26.COVS.2.S (Johnson & Johnson)	43,783	66 (NA)	85 (NA)	NA	NA	NA	57†, 85‡
BNT162b2 (Pfizer)	34,922	95 (8 vs. 162)	90 (1 vs. 9)	Decrease by 2x	Decrease by 6.7x	Decrease by ≤6.5x	NA
mRNA-1273 (Moderna)	28,207	94 (11 vs. 185)	100 (0 vs. 30)	Decrease by 1.8x	Decrease by 4.5x	Decrease by ≤8.6x	NA
Sputnik V (Gamaleya)	19,866	92 (16 vs. 62)	100 (0 vs. 20)	NA	NA	NA	NA
AZD1222 (AstraZeneca)	17,177	67 (84 vs. 248)	100 (0 vs. 3)	NA	NA	Decrease by ≤86x to complete immune escape	22§
NVX-CoV2373 (Novavax)	15,000	89 (6 vs. 56)	100 (0 vs. 1)	Decrease by 1.8x	NA	NA	49§
CoronaVac (Sinovac)¶							
Brazil	12,396	51 (NA)	100 (NA)	NA	NA	NA	NA
Turkey	7,371	91 (3 vs. 26)	NA	NA	NA	NA	NA
BBIBP-CorV (Sinopharm)	NA	79 (NA)	NA	NA	NA	Decrease by 1.6x	NA



Prise en charge 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 ≥ 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

Médecine → USI → Réanimation

Délai 1^{ers} symptômes – admission ICU 10 jours

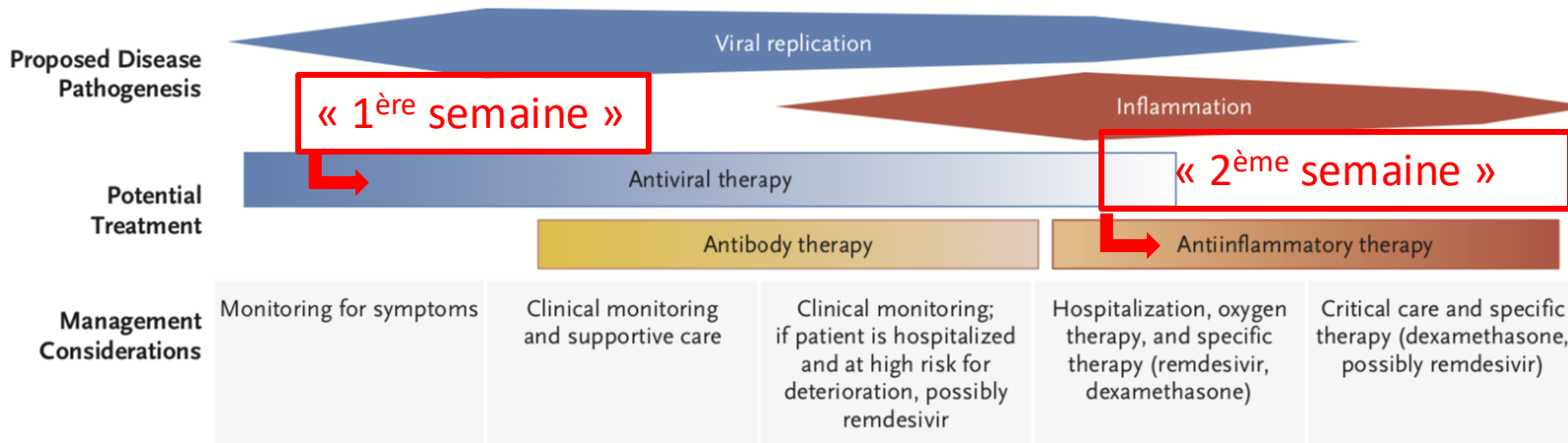


Haut Conseil de la santé publique

AVIS

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

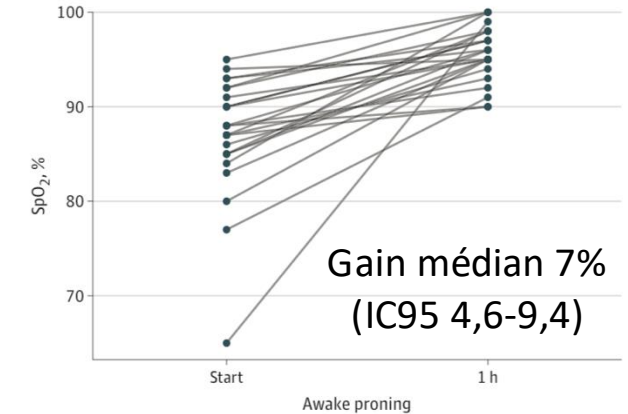
1. Standard of care
2. Traitements spécifiques



Standard of care

- **Oxygénothérapie adaptée** dès $SpO_2 < 94\%$, cible 92-96% (88-92% si BPCO)
 - « Démocratisation » oxygénothérapie à haut débit nasal (en lien avec réanimateurs)
 - Probable intérêt du décubitus ventral vigile
- **Anticoagulation préventive**
 - Médecine: HBPM 4000 UI x 1 / j à 6000 UI x 1 / j en cas d'IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ ou de poids corporel supérieur à 100 kg
 - ICU: HBPM 4000 UI x 2 / jour, voire 6000 UI x 2 / j en cas de poids corporel supérieur à 120 kg ou d'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m^2
- Antibiothérapie antibactérienne **seulement en cas de suspicion de co/surinfection**
 - Infections bactériennes rares (hors PAVM): 3%
 - Bon usage des antibiotiques +++
 - Pas d'azithromycine

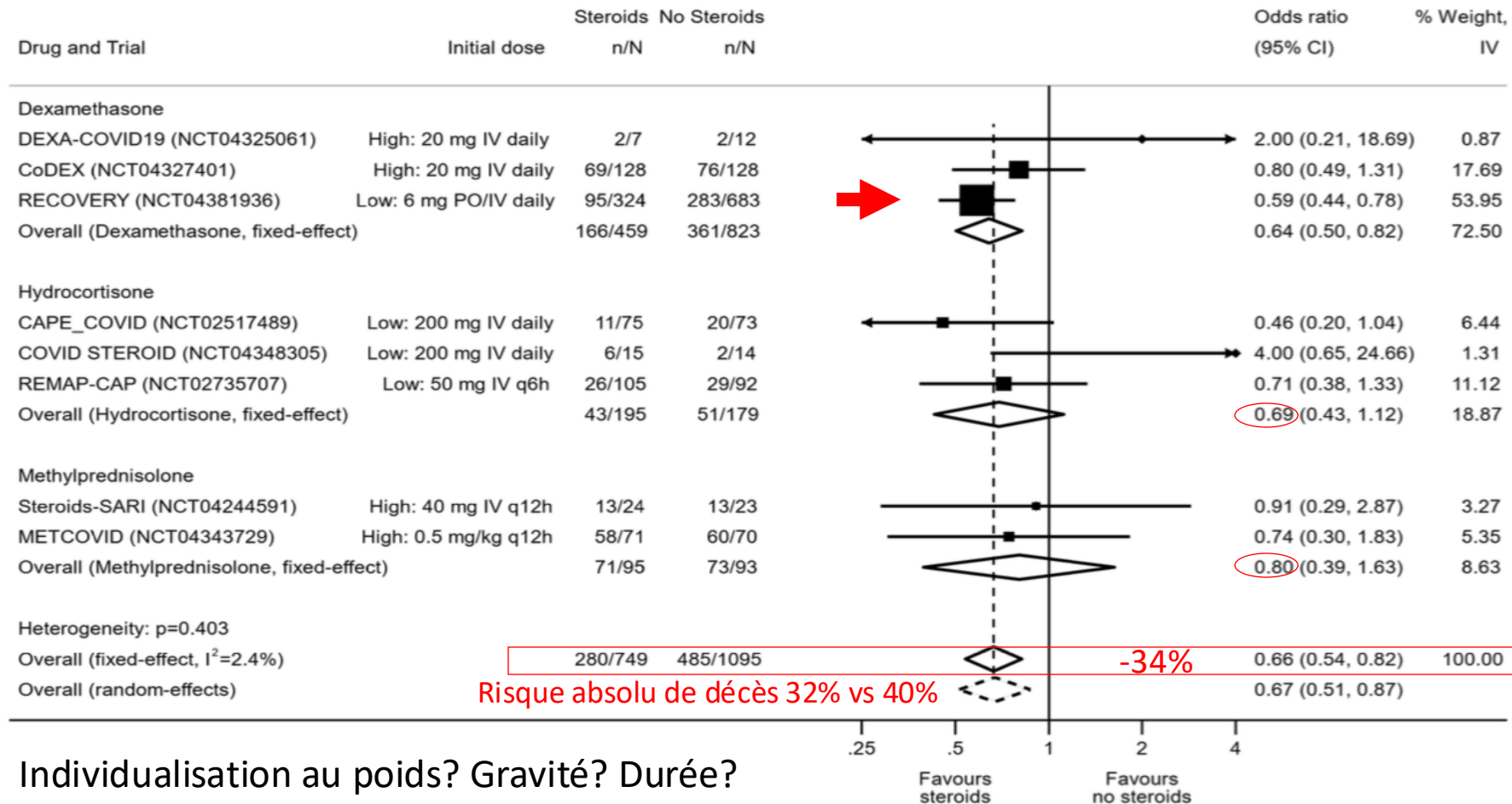
Figure. Oxyhemoglobin Saturation (SpO_2) 1 Hour After Initiation of the Prone Position in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19



Standard of care

- **Corticothérapie**: Dexamethasone 6 mg/j PO ou IV jusqu'à 10 jours si O2-dépendance
 - **Pas de bénéfice chez les patients sans O2** et si symptômes < 7 jours

Résultats
préliminaires
(...)



Traitements « spécifiques »

- Antiviraux

- **Pas d'intérêt** curatif hospitalier **Lopinavir/Ritonavir**, ni pré-exposition, post-exposition, curatif ambulatoire/hospitalier de l'**hydroxychloroquine** (avec ou sans Azithromycine), ni curatif ambulatoire de l'**Ivermectine**
- **Intérêt discutable Remdesivir**, non recommandé en France: possible bénéfice sur le délai de résolution des symptômes, pas de bénéfice sur la mortalité (sauf dans groupe O2 conventionnel)?
→ Discovery RDV/SOC en cours de soumission)
- **Plasma de convalescent**: Pas d'intérêt curatif hospitalier mais possible bénéfice en cas d'administration précoce d'un plasma à titre élevé d'anticorps
 - Intérêt potentiel chez les patients immunodéprimés (alymphopéniques B post anti-CD20)?
- **Anticorps neutralisants mono ou polyclonaux**: Pas d'intérêt curatif hospitalier du Bamlanivimab
- Essais en cours: anticorps, Interferon beta inhalé, IEC/ARA2, statines...

→ Pose le problème du timing de l'intervention antivirale +++

Traitements « spécifiques »

- Immunomodulateurs: Tocilizumab 8 mg/kg (antagoniste récepteur de l'IL6)
 - Littérature difficile à interpréter: hétérogénéité de la typologie des patients, des critères de jugement, limites des essais plateformes adaptatifs
 - HCSP recommande en date du 23/03/2021
 - de ne pas prescrire de tocilizumab en dehors du cadre d'essais cliniques randomisés
 - de ne pas prescrire de tocilizumab chez les personnes fortement immunodéprimées
 - de réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les populations cibles du traitement par tocilizumab
 - Utilisation envisageable après discussion collégiale en cas d'aggravation chez les patients présentant un état hyper-inflammatoire persistant (fièvre, CRP élevée, ferritine élevée) en dépit d'un traitement standard (SOC) incluant la dexaméthasone

Anticorps monoclonaux anti-SARSCoV2

Anticorps IgG1 anti-RBD/Spike

➔ Traitement précoce ambulatoire des formes légères à modérées

Eli-Lilly, Bamlanivimab (LY-CoV555), Etesevimab (LY-CoV016)

Etude cas-contrôle rétrospective
Kumar, CID, in press

EUA/USA, 218 Bam. 700 mg vs 185, hospitalisation dans les 30 jours: 7,3% vs 20%, RR 0,37 (IC95 0,21-0,64), NNT 8 pour 1, pas de donnée de surveillance virologique

Phase 3, Dougan, CROI 2021

Hospitalisation ou décès J29: 11/518 (2,1%) vs 36/517 (7%) ($p < 0,05$), 0 vs 10 décès
Délai résolution symptômes > placebo à partir de J4

Décroissance CV nasoP > placebo à J3-5-7-11

Phase 3, Communiqué de presse

Hospitalisation ou décès J29: 4/511 (0,78%) vs 15/258 (5,8%) (-87%), 0 vs 4 décès

Roche, Casirivimab (REGN10933), Imdevimab (REGN10987)

O'Brien, CROI 2021

COVID Siq ou aSiq à J28: 10/186 (5,3%) vs 23/223 (10,3%), OR 0,49 (IC95 0,2-1,1)

(cas contacts aSiq PCR-)

COVID Siq à J28: 0/186 vs 8/223 (3,6%), OR 0 (0-0,69)

PCR > 10^4 copies/mL: 0/179 vs 13/212 (6,1%), OR 0 (0-0,37)

Communiqué de presse Roche essai

Hospitalisation ou décès J29: 7/736 (1%) vs 24/748 (3,2%), $p = 0,0024$ (réduction RR 70%)

REGN-COV2076 (Siq PCR+)

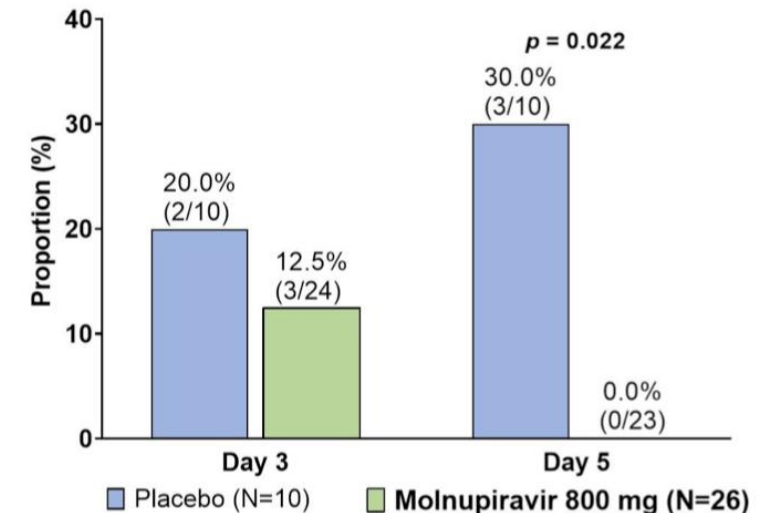
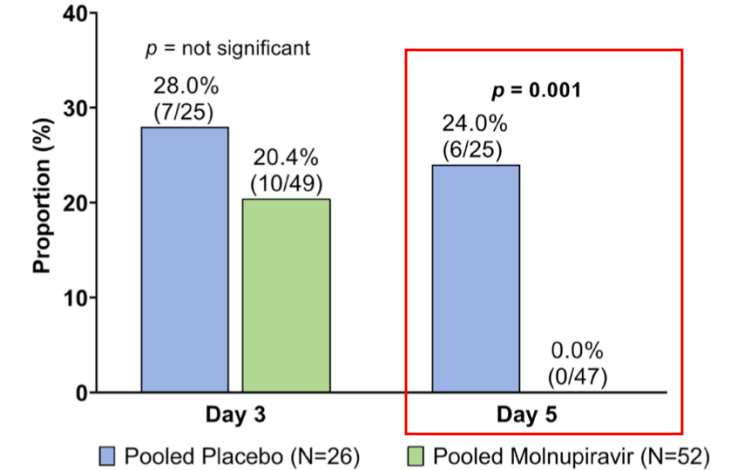
Délai médian résolution symptômes: 10 vs 14j ($p < 0,05$)

➔ ATU de cohorte en France

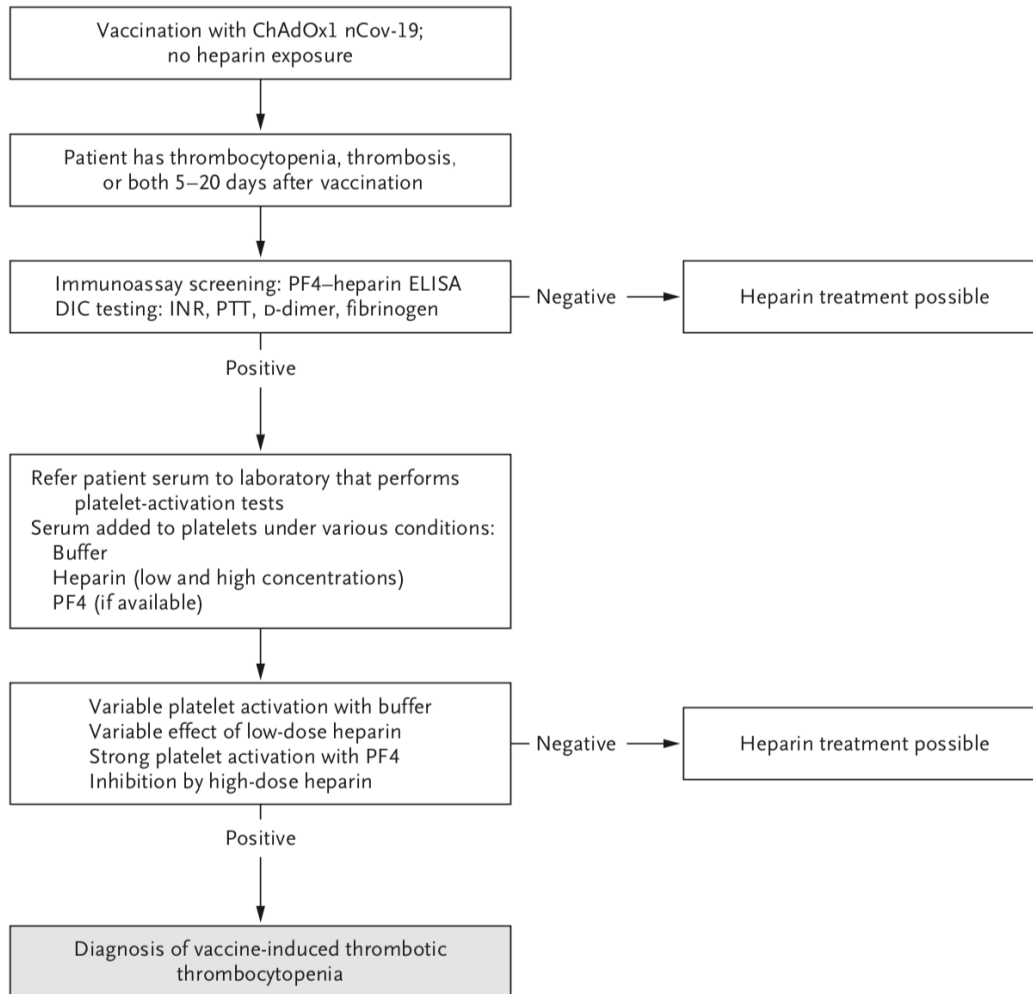
Molnupiravir

- Inhibiteur ARN polymérase induisant une mutagénèse létale actif sur virus à ARN (SARSCoV 1 et 2, MERSCoV, *Influenza*)
 - Données précliniques, modèles animaux d'infection à SARSCoV2 (furet)
 - Etude de phase 1 sur volontaire sain (Innocuité/PK)
- Phase 2a randomisée, adultes, < 7 jours symptômes et < 4 jours diagnostic, 200/400/800 mg 2/j 5j PO et monitoring virologique
 - 78 patients avec une culture virale positive (cellules Vero) à l'inclusion
 - PCR+ sur surnageant culture cellulaire, pool 200/400/800 mg: pas de différence à J3, mais 0/47 vs 6/25 à J5 ($p=0,01$)
 - Par dose: faibles effectifs, dose 800 mg?
 - Tolérance: 202 patients, 4 SAE (0 lié M), 7 interruptions (3 liés AE)
- Positionnement précoce +++
- Phase 3 en cours à la dose de 800 mg 2/j en traitement précoce ambulatoire des formes légères à modérées

Figure 1. Proportion of overall participants with positive viral culture by RT-PCR (for participants positive at baseline)



Thromboses post-vaccinales



Treatment Options

High-dose intravenous immune globulin
(1 g per kg for 2 days)

Anticoagulants often used to treat heparin-induced
thrombocytopenia

Platelet transfusions

Vitamin K antagonist

Comment

Raises platelet count and decreases hypercoagulability (by analogy with autoimmune HIT); inhibits platelet activation by platelet-activating anti-PF4 antibodies (platelet Fcγ receptors)

Direct oral Xa inhibitors (apixaban, rivaroxaban)
Direct thrombin inhibitors (argatroban, bivalirudin)
Indirect (antithrombin-dependent) Xa inhibitors: danaparoid (not available in U.S.), fondaparinux

Avoid unless presence of bleeding (theoretical prothrombotic risk)

Contraindicated during acute thrombocytopenia and disseminated intravascular coagulation (microthrombosis associated with protein C depletion)

Conclusion

- Incertitude sur l'évolution à court/moyen terme de la (des) pandémie(s) ➔ immunité vaccinale par des vaccins réadaptés à l'évolution virale
- Nécessité d'individualiser la prise en charge +++
 - Besoin non encore pourvu d'un traitement antiviral positionné précocement dès l'apparition des symptômes
 - Seuls les corticoïdes ont prouvés leur efficacité, mais personnalisation nécessaire
 - Place du tocilizumab extrêmement difficile à préciser
- « To excel in the practice of medicine is to master the skill of swimming through waves of uncertainty »