

Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2

Version 5 du 10/04/2020

SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILF- SPLF, mise en œuvre avec la mission COREB nationale

Sous-groupe : Traitements spécifiques

N Saidani, S Bessis, G Mellon, C Leport, B Guery

- Remdesivir : absence de données issues d'essais cliniques. Faible niveau de preuve. Usage compassionnel restreint aux femmes enceintes et aux enfants.
- Hydroxychloroquine : données majoritairement issues d'études observationnelles ou d'essais non randomisés. Faible niveau de preuve. Essai clinique de phase III randomisé contre placebo actuellement en cours.
- Lopinavir/ritonavir : évaluation non concluante, un récent essai clinique rapporte l'absence de différence significative de détection du virus chez les patients traités.
- Tocilizumab : données préliminaires issues du terrain, essais cliniques en cours.

La prise en charge du SARS-CoV 2 n'est à ce jour pas clairement déterminée et repose sur les potentielles thérapeutiques évaluées lors des épidémies de SARS-CoV en 2003 et de MERS-CoV en 2013 [16968120,32022370]. Ce chapitre a pour but de donner les différentes possibilités thérapeutiques disponibles en cas d'admission d'un patient aux soins intensifs pour une infection à SARS-CoV 2 et de proposer un algorithme de prise en charge en fonction de la sévérité. La discussion repose sur l'avis récemment publié du haut conseil de santé publique et les données récentes de la littérature (<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>).

Il est important de souligner que les recommandations actuelles ne reposent que sur un niveau de preuve faible, ne peuvent-êre considérées comme opposables, et ne doivent en aucun cas empêcher la réalisation d'études de haut niveau de preuve, absolument nécessaires. Par exemple, les essais randomisés DisCoVery et Solidarity, pilotés par l'INSERM et l'OMS, multicentriques, adaptatifs, qui visent à étudier l'innocuité et l'efficacité des traitements de coVID-19 chez les patients adultes hospitalisés, intègrent la plupart des thérapeutiques proposées dans ce document (*ie* Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir/Interferon bêta, Hydroxychloroquine) avec un objectif d'inclusion, au total, de 3200 et 10'000 patients respectivement.

Dans tous les cas, compte-tenu de l'absence de traitement spécifique établi, les traitements de support à visée "symptomatique" et les soins et de confort doivent être renforcés. Ils doivent administrés selon les règles de l'art. L'accompagnement des patients en phase avancée doit être attentif et approprié à leur état. Le temps consacré à l'information du patient et de ses proches, renouvelé autant que nécessaire, est essentiel en vue de l'adhésion à la stratégie envisagée

(<https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/procedures/rpmo-ethique-rea-covid-19-vf-24-corr26-mar20-2.pdf>).

L'ensemble des molécules qui sont proposées peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Ces interactions peuvent être évaluées sur le site suivant : <http://www.covid19-druginteractions.org/>

1. Molécules avec un faible niveau de preuve d'efficacité

a) Remdesivir

A notre connaissance il n'y a à ce jour pas de données cliniques publiées chez des patients atteints de COVID-19.

Le remdesivir est un analogue de l'adénosine ayant montré une activité *in vitro* sur SARS-CoV, MERS-CoV [29511076] et le SARS-CoV 2 [32020029]. Des données obtenues sur le MERS-CoV dans un modèle de macaque ont confirmé son efficacité *in vivo* en prophylaxie et en thérapeutique plaçant cette drogue en tête des thérapeutiques potentiellement utilisable dans l'infection sévère à SARS-CoV 2 [32054787]. Toujours dans l'infection à MERS-CoV, cette molécule a démontré *in vitro* et dans un modèle murin une activité supérieure à l'association lopinavir-ritonavir [31924756].

La posologie recommandée est issue des travaux réalisés dans l'infection à virus Ebola [31774950], il est administré en intraveineux :

- 200 mg en dose de charge à J1 puis 100 mg 1x/jour de J2 à J10
- Perfusion de 30 min à 1 heure

En absence de données, aucune adaptation posologique ne peut être proposée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

La principale toxicité mise en évidence est rénale. Le traitement devra être arrêté en cas de diminution significative (de plus de 50%) du débit de filtration glomérulaire.

Des augmentations transitoires d'ALAT et/ou ASAT ont été rapportées, dont certaines étaient associées à des élévations réversibles et d'intensité légère du temps de prothrombine. Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée au cours du traitement par Remdesivir.

La délivrance de la molécule par Gilead dans le cadre d'un usage compassionnel a été suspendue par Gilead en dehors de la femme enceinte et des enfants. Un programme « early access » devrait être mis en place.

En cas d'identification d'un patient (femme enceinte ou enfant) infecté par le coronavirus Covid-19 , le médecin hospitalier en charge du patient devra soumettre sa demande en anglais via le portail : <https://rdvcu.gilead.com/> mis en place par Gilead pour les demandes d'usage compassionnel (CU) dans le cadre d'essais cliniques référencés, avec des critères

d'inclusion et d'exclusion propres (actuellement NCT04280705, NCT04292730, NCT04292899, 2020-000936-23).

b) Hydroxychloroquine

L'activité antivirale *in vitro* et *in vivo* sur modèle animal murin de cette molécule antipaludique (et son dérivé hydroxylé) a été montrée pour divers virus incluant le coronavirus OC43, l'enterovirus EV-A71, Zika virus et le virus de la grippe A HN1. Aucune amélioration clinique n'a cependant pu être mise en évidence au cours d'essais cliniques randomisés contrôlés dans la prévention de la grippe, ou le traitement de la dengue ou du Chikungunya [32147496][29772762].

Plus de 40 essais cliniques ont été menés, ou sont en cours dans le cadre du covid-19, pour cette molécule dont l'action augmente le pH endolysosomal nécessaire au processus de fusion virale, de modifications post-traductionnelles des glycoprotéines de l'enveloppe et exerce un effet immunomodulateur [32020029,16115318]. Les effets secondaires sont bien connus (rétinopathies maculaires, cardiaques) [14592603].

Alors que les inclusions de ces essais cliniques ont été initiées dès le 03/02/2020, on observe l'annulation de 7 essais cliniques (ChiCTR2000030417, ChiCTR2000030031, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760) et peu de résultats sont actuellement disponibles.

Quelques études ont cependant fait l'objet de publications. Il s'agit pour la plupart de prépublications ou de publications non revues par les pairs :

- Les résultats d'un essai clinique contrôlé sur un échantillon de taille limitée réalisé en Chine (NCT04261517) n'ont pas montré de différence significative entre les patients traités par hydroxychloroquine 400 mg par jour pendant 5 jours (n=15) et les patients du groupe contrôle (n=15).

- Un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, réalisé en Chine, initialement déposé avec un objectif de 300 patients (ChiCTR2000029559) a présenté les résultats d'un échantillon restreint de patients (31 patients traités par hydroxychloroquine, 31 patients traités par placebo). [<https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>]. Observées sur de petits échantillons, les différences observées ne sont pas statistiquement significatives.

- Un essai clinique non randomisé chez 22 patients ayant une infection documentée à SARS-CoV et traités par hydroxychloroquine 200 mg x 3 par jour (EudraCT 2020-000890-25) a montré une clairance virale à J6 chez 70 % des patients vs. 12,5 % dans un groupe contrôle de 16 patients (p=0,001) [32205204] □. Cette étude réalisée sur un petit échantillon pose néanmoins le problème d'un nombre de biais méthodologiques qui ne permettent pas de conclure définitivement à une efficacité de la molécule et les données issues de la poursuite de ces études sont attendues.

- Une étude observationnelle, disponible en preprint, portant cette fois sur 80 patients traités par une combinaison d'hydroxychloroquine et azithromycine, montrait une décroissance de la charge virale SARSCoV-2 nasopharyngée détectée par PCR quantitative (PCR négative définie

comme Ct>34 cycles) : 83% à J7 et 93% à J8 [<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>]. S'agissant d'une étude observationnelle, en l'absence de groupe contrôle, on ne peut pas conclure à une efficacité des molécules administrées aux patients.

- Un essai clinique de phase III randomisé contre placebo a récemment débuté, évaluant le traitement par hydroxychloroquine à la dose de 400 mg x 2 par jour à J1, suivi de 200 mg x 2 par jour de J2 à J9 (EudraCT 2020-001271-33). Les résultats de cet essai devraient permettre de mieux définir la place de l'hydroxychloroquine dans le traitement du Covid-19.

Les posologies proposées sont de 400 mgx2/j à J1 puis 200 mgx2/j de J2 à J10. Elles s'appuient sur les résultats d'une étude pharmacocinétique physiologique modélisée [[32150618](#)].

L'hydroxychloroquine est disponible en pharmacie sans restriction de prescription ou dispensation. Le profil des effets secondaires et la modélisation pharmacocinétique plaident pour l'utilisation préférentielle de l'hydroxychloroquine versus la chloroquine [[26992838](#), [32150618](#)].²

Les effets secondaires à hautes doses sont essentiellement cardiotoxiques, arythmogènes et épileptogènes (<https://www.rfcrpv.fr/hydroxychloroquine-et-azithromycine/>). La co-administration de médicaments prolongeant le QT (en particulier les macrolides dont l'azithromycine) expose les patients à un risque majeur d'arythmie. Une étude réalisée chez 84 patients atteints de CoVID-19 et traités par association d'Hydroxychloroquine et azithromycine retrouvait 11% d'augmentations critiques du QT > 500 ms [<https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>]. Leur administration impose donc une stricte surveillance ECG.

Au total, en présence de résultats discordants, qui restent pour la plupart préliminaires, il nous apparaît prématuré de généraliser la prescription d'hydroxychloroquine chez les patients Covid-19. Il appartient aux praticiens ayant en charge le patient de décider, idéalement au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, au cas par cas, et au vu du rapport bénéfice/risque, de l'usage d'hydroxychloroquine. Cette dernière est d'ailleurs largement utilisée à l'échelle mondiale et, bien que non appuyée par des preuves scientifiquement établies, fait l'objet de recommandations de sociétés savantes étrangères dans la prise en charge du COVID-19, notamment en services de soins intensifs.

Nous insistons sur la nécessité d'intégrer ces prises en charge dans des protocoles réglementés d'essais cliniques.

c) Lopinavir/ritonavir

L'association lopinavir/ritonavir est utilisée dans l'infection par le VIH. Quelques données d'efficacité existent essentiellement dans l'infection par le MERS-CoV [[32104907](#)]. Sur la base de revue de cas cliniques de patients infectés par SARS-CoV 2, traités par cette association et ayant montré une baisse de la charge virale significative [[32056407](#)] ou une amélioration

clinique avec diminution des besoins en oxygènes chez 3 patients sur 5 [32125362], cette molécule a initialement été proposée en première ligne à la posologie de 400 mg x2/j *per os* pendant 5-7 jours. Les résultats d'un récent essai clinique [32187464] randomisé contrôlé rapportaient une absence de différence significative de détection du virus au cours de traitement, une diminution de durée des symptômes d'un jour mais des effets secondaires plus fréquents dans le groupe des 99 patients traités par lopinavir-ritonavir en comparaison au groupe contrôle. Dans une analyse *post-hoc*, la guérison clinique est obtenue plus rapidement (16 jours vs. 17 jours) et la mortalité est plus faible (19 % vs. 27,1 %) dans le sous-groupe des sujets ayant été traités moins de 12 jours après le début des symptômes.

2. Traitements expérimentaux / en cours d'évaluation

a) Tocilizumab

Chen *et al.* ont récemment montré que le taux d'interleukine 6 était élevé chez les patients infectés par le SARS-CoV2 [10.1101/2020.02.29.20029520] en particulier pour les formes les plus sévères de la maladie. Le Tocilizumab est indiqué dans le traitement des syndromes sévères de libération de cytokines induits par les lymphocytes CAR-T et pourrait dans ce contexte présenter une alternative thérapeutique intéressante aux antiviraux classiques.

Vingt et un patients avec des formes sévères à critiques de CoVID19 ont été traités par Tocilizumab associé à un traitement standard incluant lopinavir, méthylprednisolone, traitement de support [<https://sfar.org/download/effective-treatment-of-severe-covid-19-patients-with-tocilizumab/?wpdmdl=25580&refresh=5e79d831da57a1585043505>]. 75 % de ces patients ont vu diminuer leurs besoins en oxygène. Cette étude présente aussi de nombreuses limitations méthodologiques

Devant ces résultats préliminaires, plusieurs essais sont actuellement en cours (NCT04306705, ChiCTR2000029765, ChiCTR2000030442, NCT04320615/EudraCT 2020-001154-22). Cette molécule est également proposée dans les formes graves en Italie, en Suisse (off label) et aux USA.

Posologie

La posologie du Tocilizumab administrée recommandée est de 4-8 mg/kg chez les patients \geq 30 kg par perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes. Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (www.chinacdc.cn et communication personnelle, le 6 mars 2020 par le professeur Feng Li, State Key Laboratory of Virology, School of Basic Medical Findings, Wuhan University, Wuhan 4300071, Chine. fli222@whu.edu.cn).

Après 12 heures, en cas d'absence d'amélioration significative au niveau clinique, radiologique ou de chimie (y compris la détermination des taux d'interleukine-6 dans le sérum du patient), la même posologie de médicament peut être perfusée une seconde et dernière fois.

Précautions :

- Dépistage tuberculose latente (Elispot-TB) et hépatite B (AgHBs, AntiHBc, AntiHbs)
- Contre-indications :
 - Femmes enceintes ou allaitantes
 - Neutropénie ou thrombopénie < 50G/l
 - ASAT et ALAT > 5 fois la limite de référence supérieure
 - Patients présentant des infections sévères bactériennes ou fongiques concomitantes

b) Anti-IL1 et anti-IL6

Dans le contexte pro-inflammatoire lié au CoVID-19 dans sa forme sévère, qui inclut des réactions cytokiniques en cascade, outre l'utilisation d'anti-IL6 (Tocilizumab), un traitement par anti-IL1 (Anakinra) a été proposé comme option thérapeutique [32192578]. Un essai clinique de phase 3 randomisé contrôlé a été réalisé dans le sepsis compliqué de syndrome d'activation macrophagique, montrant une amélioration significative de la survie du sous-groupe des patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée avec dysfonction hépatique sous Anakinra (faible effectif de 43 patients) [26584195]. Un essai clinique de phase 1, préliminaire, est en cours aux USA (NCT02780583). Des protocoles d'essais cliniques ont été déposés par une équipe italienne pour évaluer l'intérêt de l'Anakinra et de l'Emapalumab dans le CoVID sévère (NCT04324021).

L'étude parisienne CORIMUNO-19 (EudraCT 2020-001246-18), randomisée, contrôlée, avec un effectif prédit de 1000 patients, intègre plusieurs molécules anti-IL6, le Tocilizumab (Corimuno-TOCI) et Sarilumab (Corimuno-SARI)...

c) Autres molécules à évaluer

- Diltiazem : dans une stratégie de repositionnement, cet inhibiteur calcique a été identifié comme candidat antiviral lors d'un screening *in silico* d'une chimiothèque de molécules pré-existantes, et validé sur des modèles *in vitro* et *in vivo* de grippe A(H1N1) [30761132]. Un essai clinique de phase IV évaluant l'action de plusieurs inhibiteurs calciques dans le CoVID-19 est actuellement en cours de recrutement (NCT04330300) en Irlande. L'ajout de 11,5 µM de diltiazem au remdesivir sur modèle expérimental *in vitro* d'infection de cellules VeroE6 par SARSCoV2 a montré une potentialisation de l'effet antiviral du Remdesivir, se traduisant par une réduction significative de l'IC50 à 48H (de 0,98 à 0,32 µM) et 72H (de 0,72 à 0,35 µM) post-infection. L'association Remdesivir-Diltiazem a montré une action antivirale au cours d'une infection expérimentale *in vitro* par SARS-CoV2 sur modèle d'épithélias humains reconstitués des voies aériennes [<https://doi.org/10.1101/2020.03.31.017889>], significative sur le modèle nasal, non significative sur le modèle bronchique. Ces recherches préliminaires feront l'objet d'un prochain essai clinique.
- Le traitement par plasma de convalescents inactivé est évalué dans l'étude Coviplasm.
- Autres anticorps monoclonaux : Camrelizumab (anticorps monoclonal humanisé anti-PD1, 2 essais cliniques en cours en Chine), Leronlimab (IgG4 humanisée anti-CCR5).

- Umifenovir: dérivé indole développé pour le traitement prophylactique de la grippe et autres infections respiratoires aiguës virales. Une étude rétrospective multicentrique russe incluant 287 patients a montré une diminution du nombre de pneumopathies chez les patients traités précocement (14,1 % dans les 24h, 18,1 % dans les 48h, vs. 48 % pour les non traités). La posologie d'utilisation actuelle en essai clinique dans la grippe serait de 800 mg par jour pendant 5 jours (Essai ARBITR, phase 4 [31094461]). Un premier essai en Chine (ELACOI, ChiCTR2000029559) ne montrait pas de différence significative de négativation de PCR SARS-CoV 2 entre le groupe traité (n= 16) et le groupe contrôle (n=7) à J7 (62,5 vs. 71,4%) ou J14 (87,5 vs. 71,4%) [<https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>]. Plusieurs autres essais sont en cours en Chine dans l'infection à SARS-CoV 2 (NCT04255017, NCT04273763). La posologie actuellement utilisée en Chine est de 200 mg 3 fois par jour pendant 10 jours.
- Favipiravir: antiviral large spectre (inhibiteur d'ARN polymérase ARN-dépendante de virus à ARN), testé au Japon chez des patients présentant des formes légères/asymptomatiques de CoVID-19, plusieurs essais cliniques en cours en Chine (ChiCTR2000029548, ChiCTR2000029544, ChiCTR2000029600, ChiCTR2000030113, ChiCTR2000029996, NCT04273763, ChiCTR2000030254, ChiCTR2000030987). La posologie actuellement utilisée en Chine est de 600 mg x 3 par jour pendant 14 jours après dose de charge de 1600 mg.
- Nitazoxanide: agent antiprotozoaire avec une activité antivirale incluant les coronavirus humains (étude *in vitro* sur SARS-CoV2: EC50 = 2,12 µM), disponible en ATU nominative en France.
- Niclosamide: antiparasitaire anti-héminthique, actif *in vitro* comme antiviral avec des EC50 de l'ordre du nano- au micromolaire (SARS-CoV, MERS-CoV, ZIKV, HCV, adenovirus).
- Prulifloxacin, Bictégravir, Nelfinavir, Tegobuvir (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.28.922922v2.full>).
- Atazanavir (<https://www.genengnews.com/artificial-intelligence/ai-predicts-coronavirus-vulnerable-to-hivs-atazanavir/>).
- Bien que n'ayant pas démontré d'efficacité dans l'infection à SARS-CoV, le traitement par plasma de convalescent a gagné un regain d'intérêt et, outre l'étude CORIMUNO-19, est actuellement en cours d'évaluation dans l'infection à SARS-CoV-2 dans 10 essais cliniques (NCT04292340, NCT04323800, ChiCTR2000030010, ChiCTR2000030627, ChiCTR2000030039, ChiCTR2000030929, ChiCTR2000030702, NCT04333251, ChiCTR2000029850, NCT04332835).
- Interleukine 2 recombinante (ChiCTR2000030167).

d) Autres

Une revue systématique portant sur le SARS-CoV, conduite à la demande de l’OMS, a été réalisée en 2006 et a ainsi permis d’évaluer les données acquises pour différentes molécules¹. Un total de 54 études cliniques, 15 études *in vitro*, et 3 études dans le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) ont été analysées. Si les données *in vitro* pouvaient laisser présager d’une activité, les données cliniques n’ont pas confirmé les résultats observés pour la ribavirine et les corticoïdes. Concernant la ribavirine, 26 études étaient non conclusives et 4 suggèrent un effet délétère. Pour les stéroïdes, 25 étaient non concluantes et 4 suggèrent un effet délétère. Les immunoglobulines n’ont pas démontré d’efficacité dans 5 études.

Concernant les corticoïdes, la surviving sepsis campaign a récemment publié des recommandations qui plaident, en dehors du SDRA, contre l’utilisation des corticoïdes chez les patients ventilés. En cas de SDRA avec un faible niveau de recommandation et d’évidence, les corticoïdes systémiques pourraient être utilisés [[32222812](#)]. Des essais cliniques sont en cours dont à des stades plus précoces de la maladie.

Les macrolides : il n’existe pas d’évidence basée sur les données actuelles de leur efficacité, à l’inverse de ce qui est mentionné dans le travail de Gautret *et al.* [<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300996>]. Il existe de plus des interactions avec les inhibiteurs de protéases.

3. Indication de prescription aux soins intensifs

La mortalité liée au SARS-CoV 2 aux soins intensifs varie énormément en fonction du terrain. Dans la cohorte initiale publiée par Huang et al qui incluait 41 patients confirmés, les auteurs observaient un taux d'admission aux soins intensifs de 32% et une mortalité de 6% [31986264]. Ce pourcentage est probablement très largement surestimé ne tenant pas compte des formes moins sévères [32066525]. Une série publiée par Yang et al regroupant 52 patients de soins intensifs a observé que 32 (61.5%) étaient décédés à 28 jours [32105632]. Les patients décédés étaient plus âgés (64.6 ans), plus à risque de développer un SDRA et d'être ventilés. Sur l'ensemble des patients admis, 40% présentaient une pathologie sous-jacente.

Il n'existe actuellement aucune donnée conclusive forte et il est fondamental d'inclure les patients dans les essais pour obtenir des réponses sur la prise en charge optimale. Les options détaillées ci-dessus sont à considérer au cas par cas sur des indications formalisées localement. Toute prescription d'un traitement spécifique doit être précédée d'une réunion de collégialité en cohérence avec les obligations légales dans ce contexte d'incertitude.

Le Haut Conseil de Santé Publique s'est récemment positionné, les deux cadres liés aux soins intensifs sont repris ci-dessous :

1. Patients en insuffisance respiratoire aiguë (>6 l O₂/min) ou avec défaillance d'organes

- a) En l'absence de défaillance multiviscérale : traitement par remdesivir, seule option thérapeutique formalisée bien que sans niveau de preuve, si excrétion virale documentée dans les prélèvements naso-pharyngés ou respiratoires profonds (e.g. crachats induits, aspiration endotrachéale, lavage bronchoalvéolaire (LBA), en l'absence de contre-indications (amines vasopressives, inotropes, catécholamines, cytolysse hépatique supérieure à 5 fois la normale, clairance rénale < 30 ml m⁻¹ ou hémodialyse).
- b) En présence d'une défaillance d'organe (hors défaillance respiratoire)
 - Hydroxychloroquine, avec un monitoring pharmacologique

OU

- Lopinavir-ritonavir avec monitoring pharmacologique.

2. Infection par le virus SARS-CoV-2 avec aggravation secondaire et absence d'excrétion virale (forme inflammatoire) :

- a) Prise en charge usuelle du SDRA en réanimation.
- b) Corticothérapie par méthylprednisolone ou dexaméthasone à discuter au cas par cas.
- c) Pas d'indication de traitement antiviral en l'absence d'excrétion virale (RT-PCR négative sur prélèvements nasopharyngés et respiratoires profonds (qu'il s'agisse de crachats induits, d'aspiration endotrachéale ou de LBA).
- d) Recherche et prise en charge d'une co-infection virale, bactérienne ou fongique.