

Recommandations de prise en charge thérapeutique des patients COVID+ hospitalisés à l'AP-HP (hors services de réanimation)

Version 1 – 13 novembre 2020

Sommaire

Introduction

Oxygénothérapie

Anticoagulants

Corticothérapie

Remdesivir

Tocilizumab

Plasma

Autres traitements

Annexes (justificatif – bibliographie)

Liste des essais à promotion AP-HP en cours

Liens d'intérêts

Introduction

Ces recommandations ont été sollicitées par la direction générale de l'AP-HP pour clarifier et harmoniser la prise en charge thérapeutique des patients COVID+ hospitalisés à l'AP-HP. En effet l'accumulation des connaissances sur la COVID obtenue par l'expérience acquise et par les résultats des essais cliniques ont rendu nécessaire, dans le cadre de la seconde vague de la pandémie en cours, de proposer une clarification et une harmonisation de la prise en charge thérapeutique des patients hospitalisés. Ces recommandations sont volontairement synthétiques et pragmatiques dans l'objectif de faciliter le travail des prescripteurs et des personnels de santé en général, pour le bénéfice des patients. Elles viennent compléter les recommandations déjà proposées dans les différents GHU de l'AP-HP. Elles seront mises à jour tous les 15 jours, si nécessaire en fonction de l'évolution des connaissances, de la publication des résultats des études cliniques ainsi que des recommandations du Haut conseil de santé publique, des sociétés savantes nationales et internationales.

Les représentants des différentes collégiales concernées ont été sollicités (infectiologues, réanimateurs, anesthésistes-réanimateurs, gériatres, urgentistes), ainsi que les spécialistes de la prise en charge des traitements anti-coagulants et les coordinateurs d'essais cliniques dans le cadre de la COVID sous l'égide de la COMEDIMS AP-HP et de son secrétariat scientifique.

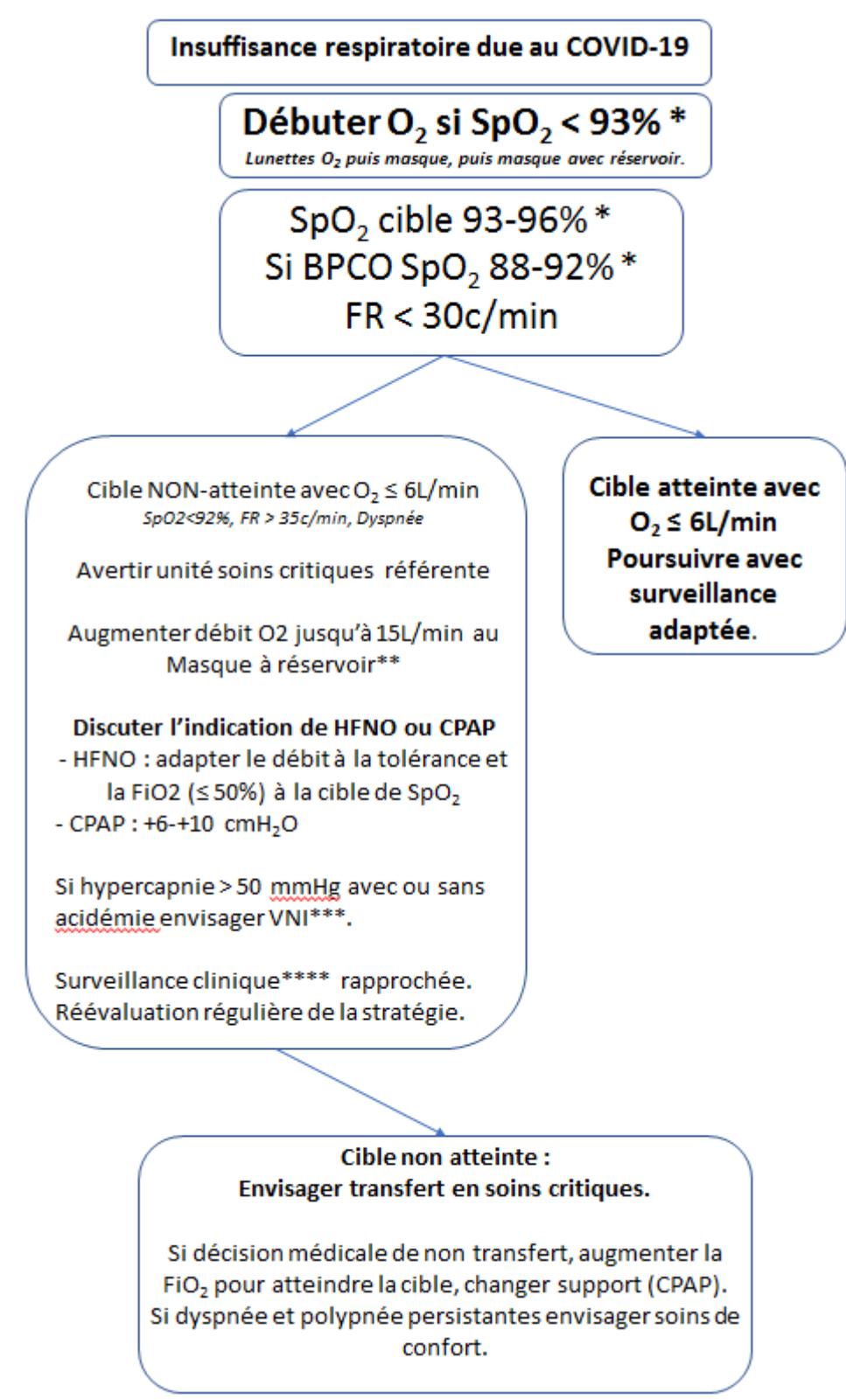
Participants à la rédaction de ces recommandations : Jacques Boddaert, Eric Caumes, Jean-Michel Constantin, Olivier Drunat, Olivier Hermine, Karine Lacombe, Xavier Lescure, Olivier Lortholary, Jean-Michel Molina, Dominique Pateron, Eric Pautas, Catherine Paugam, Marc Samama, Olivier Sanchez, David Smadja, Antoine Vieillard-Baron, Yazdan Yazdanpanah

COMEDIMS et COMAI AP-HP : Philippe Lechat, Daniel Vittecoq

Secrétariat scientifique COMEDIMS : Isabelle Fusier, Pascal Paubel

Modalités de l'oxygénothérapie en hospitalisation conventionnelle

(Légende et commentaires page suivante)



*En raison de la potentielle sous-estimation de la saturation en oxygène par la SpO2 chez les patients COVID-19, et de l'hypoxémie silencieuse qui masque les signes d'alarme, il est raisonnable de viser des cibles de SpO2 un peu plus élevées chez ces patients.

** L'utilisation de la VNI à deux niveaux de pression ne peut se faire qu'en secteur disposant de l'expérience et de l'expertise nécessaire (Réanimation, USI pneumo, SAUV).

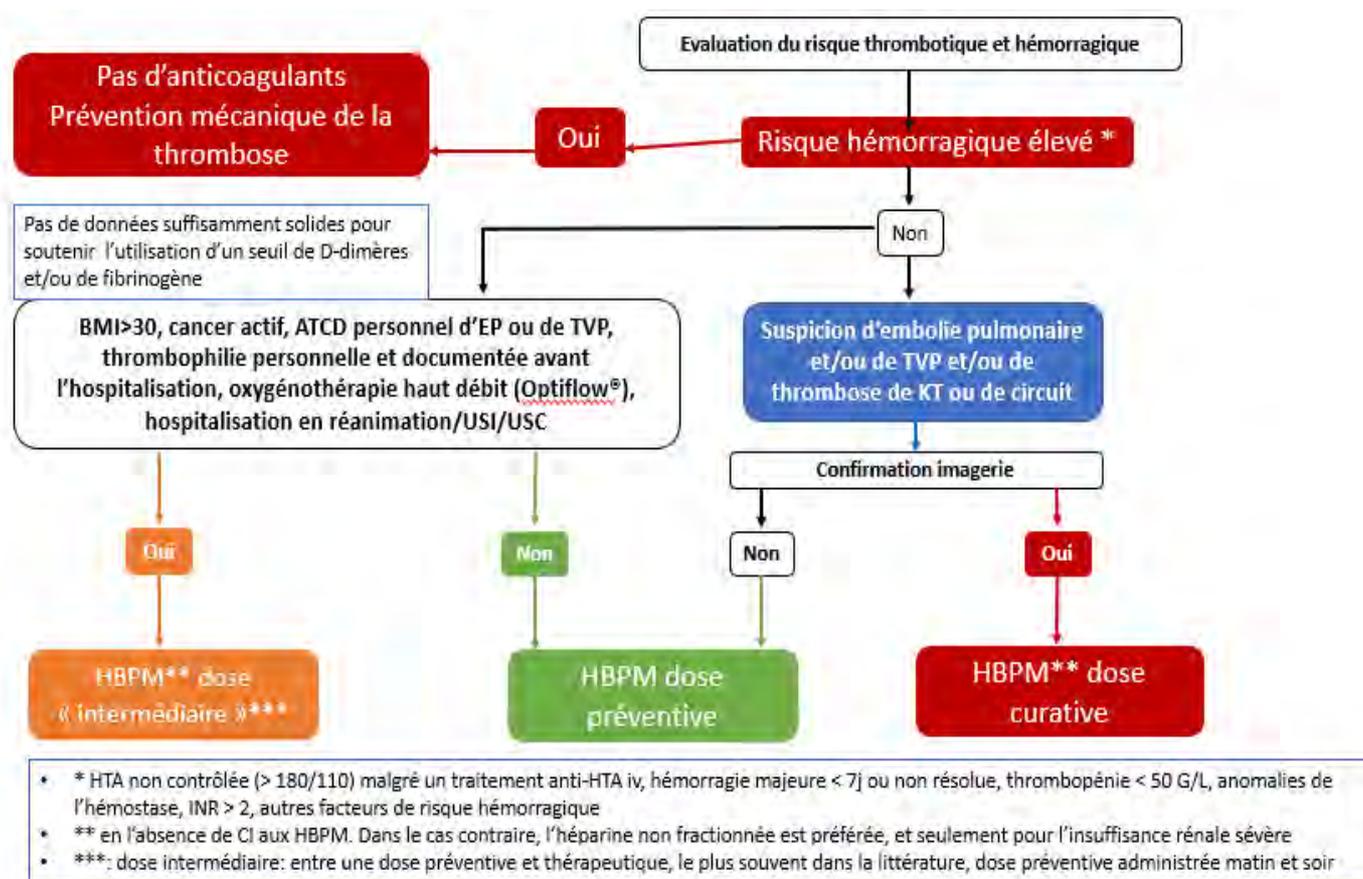
*** La surveillance d'un patient sous HFNO ou CPAP doit comporter la SpO2, la FR, l'état de conscience et éventuellement le score ROX (SpO2/FiO2/FR). Un score < 5 est en faveur d'un risque d'échec élevé.

L'usage de l'oxygénothérapie à haut débit ou de la CPAP en hospitalisation conventionnelle suppose de disposer des modalités de surveillance clinique, paraclinique et d'une infirmière pour 6 patients au maximum. Une réflexion sur son utilisation au sein de l'AP-HP est en cours (compte tenu également des contraintes techniques d'approvisionnement en oxygénothérapie à haut débit dans les services de soins standard) et sera disponible dans la mise à jour de ces recommandations.

CPAP : lien vers l'application CPAP : [boussignac-COVI19.com](https://boussignac-covid19.com)

Abréviations : FiO2 = Fraction en oxygène de l'air inspiré, SpO2 = saturation pulsée en oxygène, HFNO (High Flow Nasal Oxygen) : oxygène nasal à haut débit, CPAP : Pression positive continue des voies aériennes, VNI : Ventilation non invasive sous-entendu à deux niveaux de pression, FR = Fréquence respiratoire.

Traitements anticoagulants



- ✓ Algorithme proposé par Marc Samama, David Smadja et Olivier Sanchez, adapté de la référence 1 (Ferrandis et al.)

En cas de thrombopénie < 50 G/L, arrêt des traitements anticoagulants par HBPM.

Durée des traitements :

- ✓ Anticoagulation pendant toute la durée d'hospitalisation, avec désescalade vers une posologie préventive standard pour les patients passant d'une unité de soins critiques à une unité d'hospitalisation conventionnelle, ou n'ayant plus besoin d'oxygénothérapie à haut débit, ou diminution confirmée des besoins en oxygène (pour les patients qui n'ont pas été éligibles à HFNO)
- ✓ Probablement, anticoagulation à doses préventives en sortie d'hospitalisation, d'une durée qui reste à préciser en fonction du résultat des études en cours (de l'ordre d'une à deux semaines). Le relais par un anticoagulant à action directe par voie orale pourrait être envisagé (bien que non spécifiquement validé dans le cadre des thromboses COVID) en tenant compte des interactions potentielles avec les traitements associés.
- ✓ **Dans tous les cas, toujours ré-évaluer régulièrement la balance bénéfice risque.**

- ✓ Cette balance bénéfique / risque doit aussi être évaluée initialement pour décider de l'initiation de l'héparinothérapie en fonction de l'interruption ou non d'un éventuel traitement anticoagulant oral pris au long cours

A titre d'exemple, et dans l'attente du résultat des études en cours, posologies « intermédiaires » d'HBPM proposées dans l'étude COVI-DOSE :

- ✓ **Enoxaparine**

Enoxaparine		
DFG*	Posologies standards : secteur médecine	Posologies intermédiaires : soins intensifs/continus-réanimation
> 50	4000 UI (0,4 mL) 1x/j	4000 UI (0,4 mL) 2x/j
30 à 50		
15 à 30	2000 UI (0,2 mL) 1x/j	2000 UI (0,2 mL) 2x/j

* DFG : Débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min/1.73m² et calculé selon la formule de Cockcroft et Gault

- ✓ **Tinzaparine**

Tinzaparine (Innohep®)		
DFG*	Posologies standards : secteur médecine	Posologies intermédiaires : soins intensifs/continus-réanimation
> 50	3500 UI (0,35 mL) 1x/j	7000 UI (0,35 mL) 1x/j
30 à 50		
15 à 30	Absence d'ajustement posologique dans les RCP pour ce DFG	

* DFG : Débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min/1.73m² et calculé selon la formule de Cockcroft et Gault

✓ **Nadroparine**

Nadroparine (Fraxiparine®)			
DFG*	Catégorie d'âge		
> 50	< 80 ans	> 80 ans	
	< 70 kg	3800 UI (0,4mL) 1x/j	2850 UI (0,3 mL) 1x/j
	> 70 kg	5700 UI (0,6mL) 1x/j	
30 à 50	< 80 ans	> 80 ans	
	< 70 kg	2850 UI (0,3 ml) 1x/j	1900 UI (0,2ml) 1x/j
	> 70 kg	3800 UI (0,4ml) 1x/j	
15 à 30	Absence d'ajustement posologique dans les RCP pour ce DFG		

* DFG : Débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min/1.73m² et calculé selon la formule de Cockcroft et Gault

✓ **Daltéparine**

Dalteparine (Fragmine®)		
DFG*	Posologies standards : secteur médecine	Posologies intermédiaires : soins intensifs/continus-réanimation
> 50	2500 UI (0,2 mL) 1x/j	5000 UI (0,2 mL) 1x/j
30 à 50		
15 à 30	Absence d'ajustement posologique dans les RCP pour ce DFG	

* DFG : Débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min/1.73m² et calculé selon la formule de Cockcroft et Gault

Justificatifs et références : cf. annexe

Corticothérapie

La dexaméthasone doit être prescrite chez tout patient COVID+ (sans limite d'âge) hospitalisé et requérant une oxygénothérapie (débit ≥ 3 L/min), a fortiori sous assistance respiratoire (VNI et ventilation mécanique).

On ne retient pas d'indication de la dexaméthasone en l'absence d'oxygénothérapie.

- ✓ **Posologie** : 6 mg/ j
- ✓ **Voies d'administration** : voie intra-veineuse par injection intraveineuse lente ou par perfusion de 20 minutes après dilution dans 250 cc de glucosé 5% ou de chlorure de sodium 0,9% isotonique.

L'administration par voie orale du contenu des ampoules destinées à la voie intraveineuse est possible (même posologie).

L'administration par voie orale des comprimés dosés à 0,5 mg est également possible mais il est difficile d'avaler 12 comprimés en une prise par jour.

- ✓ **Durée** : 5 jours minimum, arrêt à 24h de sevrage en oxygène, maximum 10 jours.
Prolongation au-delà de 10 jours en cas de persistance du syndrome inflammatoire et de la dépendance à l'oxygénothérapie (à adapter au cas par cas).

En cas de rupture d'approvisionnement en dexaméthasone, la méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j peut être utilisée pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours.

Choix des formes orales (avis du HCSP) :

S'agissant des formes orales, une étude a montré qu'il fallait administrer 6 mg de dexaméthasone *per os* pour une dose de 4 mg en IV, sur une durée de 4 jours, pour atteindre une aire sous la courbe (AUC) équivalente. Cela signifie que l'administration *per os* doit être a minima de 6 mg / j pour prendre le relai d'un traitement aux doses Recovery de 6 mg / jour, et qu'il est préférable de substituer d'abord par une spécialité injectable avant de recourir aux formes orales pour lesquelles la bioéquivalence est incertaine. Les spécialités orales à base de dexaméthasone ont un dosage peu adapté à la dose Recovery (Dectancyl® dosé à 0,5 mg ou Neofordex® dosé à 40 mg). En revanche, il existe de nombreuses spécialités à base de bétaméthasone sous forme de comprimés dispersibles dosés à 2 mg (Celestene®, et spécialités génériques). La méthylprednisolone est commercialisée en comprimés dosés à 4 mg, 16 mg et 100 mg (spécialité Medrol®). Il n'existe pas de forme galénique dispersible. La prednisolone est commercialisée en comprimés dosés à 5 mg et 20 mg (spécialité Solupred®). Il existe des formes effervescentes et orodispersibles. Enfin, la prednisone, avec la spécialité Cortancyl® et ses génériques dosés à 1 mg, 5 mg et 20 mg, et l'hydrocortisone avec un générique dosé à 10 mg : ces spécialités sont les moins adaptées car la molécule est la plus éloignée notamment en termes d'équipotence et leur forme galénique n'est pas dispersible, ce qui fait qu'elles seront résorbées plus lentement.

Indications chez la femme enceinte (avis du HCSP) : la dexaméthasone a un passage transplacentaire important et est considérée comme une molécule de choix avec la bétaméthasone afin de permettre la maturation pulmonaire fœtale (entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée) dans le cadre des risques d'accouchement prématuré. Contrairement à la dexaméthasone, d'autres corticoïdes comme la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont présents à des concentrations faibles dans la circulation fœtale compte-tenu de leur métabolisation par le placenta. Ils sont donc préférentiellement utilisés chez la femme enceinte en dehors des indications obstétricales.

Ne pas oublier la prescription d'Ivermectine en co-administration de corticostéroïde en cas de risque d'exposition à l'anguillulose (1 comprimé par 15 Kg de poids corporel, 6 comprimés maximum, dès l'instauration d'une corticothérapie (à J1 et J8).

Justificatifs et référence : cf. annexe

Remdesivir (Veklury®)

Le remdesivir a obtenu une AMM européenne conditionnelle pour le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie.

Compte tenu de son mécanisme d'action, le bénéfice du remdesivir est attendu dans la phase virale de l'infection COVID, c'est-à-dire dans les 7-10 premiers jours après l'apparition des symptômes.

Il n'y a cependant pas de consensus entre les experts y compris ceux du groupe de rédaction de ces recommandations sur l'intérêt thérapeutique du remdesivir et sa place dans la stratégie thérapeutique de la COVID même chez les patients pris en charge avant la période des 10 premiers jours après le début des symptômes.

Les résultats annoncés le 15 octobre 2020 en pre-print de l'essai SOLIDARITY8 n'ont pas mis en évidence d'effet de ce médicament par rapport aux soins standards sur la mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19. » (cf annexe bibliographie et justificatif)

✓ Indication proposée

Le remdesivir pourrait être prescrit chez les patients COVID+ hospitalisés avec atteinte respiratoire requérant un apport d'oxygène **à faible débit** < 6 L/min (excluant donc les patients sous oxygène à haut débit, sous ventilation non invasive ou ventilation mécanique).

- ✓ **Posologie** : 200 mg par perfusion intraveineuse (30 minutes à 2 heures) le premier jour et de 100 mg / j par perfusion intraveineuse les jours suivants.
- ✓ **Durée du traitement** : 5 jours de traitement (une durée de 10 jours de traitement n'a pas montré de bénéfice supplémentaire par rapport à 5 jours).

Le remdesivir est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Il peut induire une toxicité hépatique (arrêt du traitement si transaminases ALAT >5N, cf RCP).

Le remdesivir peut être associé à la corticothérapie. En effet, dans l'essai ACTT-1, le bénéfice avec le remdesivir était retrouvé dans le sous-groupe de patients qui recevait des corticoïdes (voir les annexes de l'étude).

Circuit d'approvisionnement : contingentement national organisé par le ministère.

Justificatifs et référence : cf. annexe

Tocilizumab (Roactemra®)

Le tocilizumab n'a pas obtenu à ce jour d'AMM pour le traitement de la COVID19.

La place du tocilizumab (anti IL6) dans la prise en charge thérapeutique des patients COVID+ **reste à préciser par les études cliniques en cours** (inclusions à favoriser). Elle ne fait pas l'objet d'un consensus, y compris au sein des experts du groupe AP-HP constitué pour établir ces recommandations.

Les résultats précédemment obtenus sont hétérogènes d'une étude à l'autre et dans tous les cas aucun bénéfice sur la mortalité n'a été pour l'instant démontré et notamment chez les patients recevant une corticothérapie.

Le tocilizumab a réduit dans certaines études cliniques contrôlées mais pas dans d'autres, le recours à la ventilation mécanique chez les patients COVID+ traités initialement par oxygénothérapie à faible débit (< 6 L/min).

✓ Indication AP-HP proposée

Le tocilizumab pourrait donc être prescrit dans cet objectif chez ces patients

1/ lorsqu'aucune amélioration clinique n'est observée **dans les 48-72h suivant l'instauration d'une corticothérapie en cas de persistance de l'état hyper-inflammatoire**

2/ ou en cas de contre-indication à la corticothérapie.

Il est recommandé que l'indication soit validée par un avis d'infectiologue et/ou interniste.

Les sujets âgés peuvent être éligibles à ce traitement au même titre que les autres patients bien que les données disponibles chez les sujets âgés soient limitées.

- ✓ **Posologie** : 8 mg / kg en perfusion intra-veineuse d'une durée de 1 heure, après dilution dans une solution de 50 mL (patients pesant moins de 30 kg) ou 100 mL (patient pesant au moins 30 kg) de chlorure de sodium à 0,9% en une dose. Une dose supérieure à 800 mg n'est pas recommandée pour les patients de plus de 100 kg (cf RCP du produit).
- ✓ **Durée du traitement** : une injection
L'administration de tocilizumab est renouvelable une fois 48 heures après la première en l'absence d'amélioration de l'état clinique, respiratoire en particulier.

Justificatifs et référence : cf. annexe

Place du plasma issu de patients immunisés contre le coronavirus Sars-Cov2

L'administration de plasma issu de patients immunisés contre le Sars-Cov2 a procuré une amélioration clinique chez les patients en situation de lymphopénie B (pathologies traitées par anti CD20 comme le rituximab), et rapportée dans l'étude menée par Karine Lacombe (T Huesco et al).

Les modalités d'utilisation du plasma chez les autres patients restent à déterminer en fonction des résultats des essais cliniques en cours.

Pour information, les demandes de RCP pour les cas complexes à discuter de façon collégiale sont à adresser à l'adresse suivante : secretariat.mal-inf3.sat@aphp.fr (service du Pr Karine Lacombe, Hôpital St Antoine).

Justificatifs et référence : cf. annexe

Antibiothérapie

Pas d'antibiothérapie systématique en face d'une pneumonie à SARS-CoV2. Avant confirmation virologique, une antibiothérapie probabiliste pourra être discutée si la pneumonie présente des critères de gravité (besoin en oxygène > 6 L/min), sans oublier la réalisation des prélèvements respiratoires bactériologiques pour éventuelle déescalade.

Prescription antibiotique en fonction de la gravité et/ou purulence des expectorations selon les recommandations usuelles (cf recommandations de la SPILF) pour une durée totale de 3 à 5 jours après une ré-évaluation à J3 de l'instauration de l'antibiothérapie :

- Pneumonie non grave : Amoxicilline + Acide clavulanique 1 g x 3/j *per os*, si allergie, aux beta-lactamines : lévofloxacine (500 mg x 2/j) ou en dernier recours pristinamycine *per os* 1 g x 3/j
- Pneumonie grave ou facteur de risque de gravité : Céfotaxime IV 1 g x 3/j ou ceftriaxone IV 1 g / j + spiramycine (IV ou *per os*) 3 Millions d'UI x 3/j ou lévofloxacine si allergie grave aux Beta-lactamines et/ou forte suspicion de Legionella pneumophila.

Pour les suspicions de pneumonies secondaires, possibilité de faire un prélèvement endobronchique avec analyse microbiologique comprenant un filmArray Pneumonia Panel plus (+ antigénurie légionnelle). Pour ces situations où les patients ont déjà reçu un traitement antibiotique probabiliste par bêta-lactamine en ambulatoire ou pendant les premiers jours d'hospitalisation : céfépime IV 2 g x 3/j (pendant 48-72h).

Remarque : En période hivernale d'épidémie grippale, dans le cadre de la pandémie COVID, il convient de faire plus facilement une PCR multiplex / PCR Grippe : oseltamivir si PCR grippe +

Justificatifs et référence : cf. annexe

Autres traitements

D'autres traitements immuno-modulateurs sont en cours d'étude et leur usage doit donc se faire dans **le cadre d'essais cliniques**.

- Autres anti IL6 : sarilumab, cetuximab
- Ant IL1 : Anakinra
- Anti JAK : Baricitinib
- Immunoglobulines polyvalentes IV

D'autres médicaments ou stratégies thérapeutiques sont actuellement testées à l'AP-HP. La liste des essais à promotion AP-HP est fournie en annexe. Il convient d'inclure les patients dans ces essais autant que faire se peut.

Par ailleurs, l'absence de bénéfice chez les patients COVID + des traitements suivants a été démontrée. Ils ne doivent donc pas être prescrits.

- L'azithromycine comme antiSars-CoV2
- L'hydroxychloroquine (ou la chloroquine)
- L'association azithromycine / hydroxychloroquine
- L'association lopinavir – ritonavir

Les inclusions dans les essais cliniques évaluant ces traitements sont terminées ou interrompues.

Annexes

✓ Traitements anticoagulant

Références

1. Ferrandis R, Llau JV, Quintana M, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, et al. COVID-19: opening a new paradigm in thromboprophylaxis for critically ill patients? Crit Care. 2020 Jun 11;24(1):332. doi: 10.1186/s13054-020-03052-9
2. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Aug;18(8):1859-1865. doi: 10.1111/jth.14929
3. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020 Sep;158(3):1143-1163. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559
4. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. Crit Care. 2020 Jun 19;24(1):364. doi: 10.1186/s13054-020-03000-7

✓ Corticothérapie

Justificatif

- Document justificatif de l'HAS sur la corticothérapie publié le 20 Octobre 2020

« L'OMS a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'administration de corticostéroïdes systémiques par rapport aux soins standards ou placebo sur la mortalité toute cause. Cette méta-analyse a porté sur les données groupées de 7 études cliniques randomisées ayant évalué l'efficacité des corticostéroïdes chez 1 703 patients ayant une forme grave de COVID-19. Le risque de biais a été évalué comme faible pour 6 des 7 résultats de mortalité et comme comportant "quelques incertitudes" dans un essai en raison de la méthode de randomisation. Cinq essais ont fait état d'une mortalité à 28 jours, un essai à 21 jours et un essai à 30 jours. Il y a eu 222 décès parmi les 678 patients ayant reçu les corticostéroïdes et 425 décès parmi les 1 025 patients ayant reçu les soins habituels ou le placebo (OR = 0,66 ; IC95% [0,53- 0,82] ; $p < 0,001$ basé sur une méta-analyse à effet fixe ; OR = 0,70 ; IC95% [0,48-1,01] ; $p = 0,053$ basé sur une méta-analyse à effets aléatoires). Les analyses selon le type de corticoïdes (méta-analyse à effet fixe), l'OR a été de : - 0,64 ; IC95% [0,50-0,82] ; $p < 0,001$ pour la dexaméthasone par rapport aux soins standards ou au placebo (3 essais, 1282 patients et 527 décès) ; - 0,69 ; IC95% [0,43-1,12] ; NS pour l'hydrocortisone (3 essais, 374 patients et 94 décès) - et 0,91 ; IC95% [0,29-2,87] ; NS pour la méthylprednisolone (un seul essai, 47 patients et 26 décès). Dans son avis actualisé du 23 juillet, le HCSP préconise l'usage de la corticothérapie (dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pour une durée maximale de 10 jours), après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de l'étude RECOVERY voire d'autres études) chez les patients de moins de 70 ans oxygène-requérants « de médecine et de réanimation ». En date du 2 septembre, l'OMS a publié des recommandations concernant l'usage des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse suggérant un bénéfice sur la mortalité. Il recommande l'usage des corticoïdes par voie systémique (dexaméthasone, hydrocortisone) pour le traitement des patients ayant une COVID-19 sévère et critique. »

- Recommandations du HCSP du 19 octobre 2020 :

II- LE HCSP RECOMMANDE

- 1) La prescription d'une corticothérapie chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec des symptômes évoluant depuis une semaine :
 - En service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique ;
 - Avec oxygéno-requérance définie par une SpaO₂ ≤ 94 % en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
 - D'âge ≤ 70 ans ;
 - Après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale ;
 - chez les patients d'âge > 70 ans ;
 - chez les femmes enceintes.

- 2) La prescription de dexaméthasone, à la posologie de 6 mg/j à dose fixe, pour une durée de 10 jours au maximum :
 - À défaut, en cas de tension d'approvisionnement, de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours ;
 - ou d'hydrocortisone en dernière intention à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours (avec une décroissance possible sur 3 à 4 jours) ;
 - À défaut de données cliniques disponibles sur l'utilisation de la bétaméthasone dans le traitement du Covid-19, le HCSP ne se prononce pas sur la substitution par cette molécule.

- 3) Une administration de la corticothérapie par voie orale, chaque fois que cela est possible (absence de troubles digestifs, de troubles de la conscience, de troubles de déglutition), d'emblée ou en relais d'une administration intraveineuse ;

- 4) De ne pas prescrire de corticoïdes chez les patients non hospitalisés et chez les patients hospitalisés non oxygéno-requérants ;

- 5) La réalisation d'études académiques évaluant l'utilisation des corticoïdes chez des patients en ambulatoire atteints de Covid-19.

Références

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N et al. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID 19 – preliminary report. The RECOVERY Collaborative Group. N Engl J Med . 2020 Jul 17 ; NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436 Online ahead of print.
2. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020. [cité le 5 novembre 2020] <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
3. Haut Conseil de la Santé Publique. Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. Avis du HCSP du 19 octobre 2020. [cité le 5 novembre 2020] <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=935>

✓ Remdesivir (Veklury®)

Justificatif

- AMM

L'AMM du remdesivir est basée principalement sur les résultats de l'étude ACTT-1 de JH Beigel (rapport final publié en septembre 2020, NEJMed), qui a montré un gain global de 4 jours d'hospitalisation sans réduction statistiquement significative de la mortalité à J14 ainsi qu'à J 28 (11,4 % *versus* 15,2 % ; HR=0,73 [0,52-1,03], NS).

- HAS

L'HAS a attribué un avis favorable au remboursement du remdesivir mais avec un SMR faible et une restriction aux patients hospitalisés requérant un apport en oxygène à faible débit.

Complément d'analyse sur le remdesivir publié par l'HAS le 20 octobre 2020 :

« En date du 8 octobre 2020, les résultats de l'analyse finale de l'étude ACTT-1 ont été publiés. Cette analyse finale des données confirme les résultats de l'analyse préliminaire avec un effet statistiquement significatif démontré sur la réduction de 5 jours du délai de rétablissement clinique (10 jours *versus* 15 jours ; HR=1,29 [1,12-1,49]), dans la population globale, mais sans impact démontré sur la mortalité à J28 (11,4 % *versus* 15,2 % ; HR=0,73 [0,52-1,03], NS). Les analyses en sous-groupe ont suggéré une différence statistiquement significative sur le délai de rétablissement clinique uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à faible débit à l'inclusion (7 jours *versus* 9 jours ; HR de 1,45 ; IC95% [1,18-1,79])... Les résultats annoncés le 15 octobre 2020 en pre-print de l'essai SOLIDARITY8 n'ont pas mis en évidence d'effet de ce médicament par rapport aux soins standards sur la mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19. »

Références

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al.,. Remdesivir for the treatment of covid-19 – final report. N E J Med October 8, 2020, 1-14 doi: 10.1056/NEJMoa2007764
2. EMA. RCP pour le remdesivir (Veklury®). [Cité le 5 novembre 2020] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_fr.pdf
3. HAS. Avis de la commission de transparence du 16 septembre 2020. [Cité le 5 novembre 2020] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201793/fr/veklury
4. FDA. FDA's approval of Veklury (remdesivir) for the treatment of COVID-19—The Science of Safety and Effectiveness. [Cité le 5 novembre 2020] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fdas-approval-veklury-remdesivir-treatment-covid-19-science-safety-and-effectiveness>
- 5/ Wang Y, Zhang D, Du G et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet*. 2020 16-22 May; 395(10236): 1569–1578.
Published online 2020 Apr 29. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

✓ Tocilizumab (Roactemra®)

Justificatif

- Littérature scientifique

De par ses propriétés anti – IL6 le tocilizumab pourrait apporter un bénéfice thérapeutique chez les patients COVID+ hospitalisés avec pneumopathie modérée à sévère mais ne requérant pas d'apport d'oxygène à haut débit (> 6 L/min) ni d'assistance respiratoire (ventilation non invasive ou ventilation mécanique) en réduisant la durée d'hospitalisation (réduction de 8 jours dans l'étude COVACTA) ainsi que le recours à la ventilation mécanique.

Cependant, l'étude COVACTA n'a pas mis en évidence de bénéfice sur l'amélioration de l'état clinique des patients, évalués à l'aide d'une échelle ordinale à 7 catégories à la semaine 4 (critère de jugement principal) *versus* placebo : OR = 1,19, IC95% [0,81, 1,76], NS, ni sur la mortalité à la semaine 4 (critère de jugement secondaire) : 19,7 % *versus* 19,4 % ; différence de 0,3 %, IC95% [-7,6 %, 8,2 %], NS.

L'incidence du recours à la ventilation mécanique chez les patients initialement sous oxygène simple est de 27,9% *versus* 36,7% sous placebo dans l'étude COVACTA, 17% *versus* 27% des patients à J14 dans l'étude CORIMUNO (décès ou recours à la ventilation mécanique), et enfin réduction de 44% des décès ou recours à la ventilation mécanique dans l'étude EMPACTA.

Dans les deux dernières études randomisées *versus* placebo aucun bénéfice thérapeutique ne peut être observé. Dans l'étude de Stone et al, randomisée *versus* placebo, publiée dans le NEJMed le 20 octobre 2020, la mortalité globale n'est pas réduite par le tocilizumab comparé au placebo et l'étude est considérée dans son ensemble comme négative sur l'ensemble des paramètres testés. Le recours à la ventilation mécanique a été de 6,8% dans le groupe tocilizumab *versus* 10% dans le groupe placebo à J28, HR 0,64 (0,26 – 1,62).

Dans l'étude de Salvarani et al publiée dans le JAMA Intern Med en octobre 2020 (étude randomisée ouverte tocilizumab *versus* traitement standard chez 126 patients), il n'y a aucun effet observé sur l'aggravation clinique des patients (critère composite incluant la mortalité et le passage à la ventilation mécanique) : 28,3% avec tocilizumab *versus* 27,0% traitement standard.

Ces études randomisées ont fait suite à de très nombreuses études cliniques observationnelles rétrospectives ou comparatives non randomisées (plus d'une trentaine d'études publiées). Dans ces études, la tendance observée est plutôt favorable pour la mortalité et le recours à la ventilation mécanique. C'est le cas de la dernière étude publiée de Gupta S et al. Dans cette analyse rétrospective des patients traités par tocilizumab (n = 433) au sein d'une large cohorte de patients COVID+ (n= 3924 patients) la mortalité à 30 jours est de 27,5% avec le tocilizumab et de 37,1% dans le groupe témoin.

La récente publication de DE Leisman et al publiée dans The Lancet le 16 octobre 2020 montre que l'élévation des cytokines (IL6 en particulier) au cours des pneumopathies sévères dues au COVID est beaucoup moins importante qu'au cours des syndrômes de détresse respiratoire non liés au COVID, qu'au cours des infections graves ou encore au cours des syndrômes de relargage de cytokines post traitement par « CAR-Tcells ». Ceci pourrait expliquer la difficulté de mise en évidence d'un bénéfice thérapeutique avec une stratégie anti IL6 comme avec le tocilizumab ou d'autres anti IL6 (sarilumab) pour traiter les patients présentant les formes sévères de COVID.

- Analyse des données sur le tocilizumab par l'HAS (avis du 20 octobre 2020)

Une méta-analyse chinoise 35 a évalué l'efficacité du tocilizumab pour le traitement de la COVID-19 sévère. Sept études rétrospectives portant sur 592 patients adultes atteints de COVID-19 sévère, dont 240 dans le groupe tocilizumab et 352 dans le groupe témoin, ont été recrutées. Il n'a pas été mis en évidence de différence

statistiquement significative sur la mortalité toutes causes entre le groupe tocilizumab (16,3 % ; 39/240) et le groupe contrôle (24,1 % ; 85/352) : RR = 0,62 ; IC95% [0,31–1,22], NS, I² = 68 %. Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le risque d'admission en unité de soins intensifs (USI) : 35,1 % versus 15,8 % ; RR = 1,51 ; IC95% [0,33 - 6,78]; I² = 86 % ; le besoin en ventilation mécanique : 32,4 % versus 28,6 % ; RR = 0,82 ; IC95% [0,14 - 4,94]; I² = 91 %. Les auteurs concluent que : « *Sur la base de preuves de faible qualité, il n'y a aucune preuve concluante que le tocilizumab apporterait un bénéfice supplémentaire aux patients atteints de COVID-19 sévère. Par conséquent, toute recommandation supplémentaire de tocilizumab pour les cas de COVID-19 doit être interrompue jusqu'à ce que des preuves de haute qualité provenant d'essais contrôlés randomisés soient disponibles* ». Par ailleurs, une étude de phase III internationale COVACTA (article en pre-print) 36 randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance du tocilizumab IV par rapport au placebo chez les patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie sévère associée à la COVID-19. Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice sur l'amélioration de l'état clinique des patients, évalués à l'aide d'une échelle ordinale à 7 catégories à la semaine 4 (critère de jugement principal) versus placebo : OR = 1,19, IC95% [0,81, 1,76], NS, ni sur la mortalité à la semaine 4 (critère de jugement secondaire) : 19,7 % versus 19,4 % ; différence de 0,3 %, IC95% [-7,6 %, 8,2 %], NS.

Le 18 septembre 2020, des résultats positifs sur la ventilation mécanique au jour 28 ont été annoncés pour une étude de phase III internationale (EMPACTA) randomisée, en double aveugle, chez des patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie associée à la COVID-19. La proportion cumulée de patients ayant progressé vers la ventilation mécanique ou le décès au jour 28 (critère de jugement principal) a été de 12,2 % dans le groupe tocilizumab contre 19,3 % dans le groupe placebo (HR = 0,56 ; IC95% [0,32-0,97], p = 0,0348), soit une réduction relative de 44 %. En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'impact sur la mortalité à J28 (10,4 % versus 8,6 % ; différence = 2.0 % IC95% [-5.2 %, 7.8 %], NS) ; le délai médian de sortie d'hospitalisation à J28 (6 jours versus 7,5 jours ; HR = 1,16 [0,90 – 1,48], NS) ; et le délai médian d'amélioration clinique à J28 (6 jours versus 7 jours ; HR = 1,15 [0,90 – 1,47], NS)

Références

1. Rosas I, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Baghani S et al. (COVACTA) Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>
2. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Tocilizumab in adults hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia : an open-label randomized controlled trial. CORIMUNO study group on behalf of the AP-HP / Universities / Inserm COVID-19 research collaboration. JAMA Intern Med. 2020 Oct 20:e206820. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
3. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart J et al. (EMPACTA) Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. medRxiv 2020.10.21.20210203; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20210203>
4. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Oct 21. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
5. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial . JAMA Intern Med. 2020 Oct 20:e206615. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
6. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML et al : Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA Intern Med. 2020 Oct 20:e206252. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252
7. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med. 2020 Oct 16:S2213-2600(20)30404-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5

8. HAS. Veille des études cliniques publiées pour certains médicaments du Covid-19. 2020 Oct. (Cité le 5 novembre 2020) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186049/fr/veille-des-etudes-cliniques-publiees-pour-certains-medicaments-du-covid-19

✓ Place du plasma issu de patients immunisés contre le coronavirus Sars-Cov2

Référence

Hueso T, Poudoux C, Péré H, Beaumont AL, Raillon LA, Ader F et al. Convalescent plasma therapy for B-Cell depleted patients with protracted COVID-19 disease. Blood. 2020 Sep 21;blood.2020008423. doi: 10.1182/blood.2020008423

✓ Antibiothérapie

Référence

Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Agence française de sécurité sanitaire (Afssaps), Société de pneumologie de langue française (SPLF). Mise au point : antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte : Pneumonie aiguë communautaire et Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive. 2010 [Cité le 5 novembre 2020]
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf>

[Essais cliniques à promotion AP-HP en cours de réalisation.](#)

[Il convient de favoriser autant que faire se peut l'inclusion des patients dans ces essais](#)

Acronyme	Titre projet	produit	Investigateur coordinateur (IC)	Hôpital IC	Nombre de sujets prévus
CORIPLASM	Cohort multiple Randomized open-label control trial of Immunomodulatory drugs and other treatments in COVID-19 patients (CORIMUNO-19 study) Plasmas de convalescents	Plasmas de convalescents	Karine Lacombe	SAINT- ANTOINE	120
CORIMUNO-TOCIDEX	Cohort multiple Randomized open-label control trial of Immunomodulatory drugs and other treatments in COVID-19 patients (CORIMUNO-19 study) TOCILIZUMAB / Dexamethasone	TOCILIZUMAB / Dexamethasone	Olivier Hermine	NECKER	120
ACORES-2	Effet de l'arrêt des IEC ou des ARA2 sur le risque d'évènements chez les patients hospitalisés pour une infection au virus SARS- CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) : l'essai randomisé ACORES-2	arrêt IEC/ARA2	Gilles Montalescot	PITIE SALPETRIERE	554
COVIDICUS	Dexamethasone et stratégies d'oxygénation des patients hospitalisés en réanimation atteints de pneumonies à Covid-19	Dexamethasone	Jean-François Timsit	BICHAT	550
INHASCO	Protective role of inhaled steroids for COVID-19 infection	Budésonide et fumarate de formotérol dihydraté	Camille Taille	BICHAT	436

REMAPCAPCovid19	Analyse des bénéfices et risques de l'hydrocortisone dans l'infection respiratoire aigüe liée au coronavirus covid19 au sein de la plateforme trial Internationale REMAP-CAP	en attente du retour Reacting pour ouvrir ces domaines Antibiotiques, Antibiotiques - Macrolides, Suppléance ventilatoire, Antiviraux pour le virus de l'influenza ainsi que cinq autres domaines dédiés spécifiquement aux patients avec infection suspectée ou confirmée COVID-19 – antiviraux, anticoagulants, statines, antiagrégants plaquettaires, immuno-modulateurs	Djillali Annane	RAYMOND POINCARE	152
MULTI-COV	Utilisation d'une PCR MULTIples respiratoire et de la procalcitonine pour réduire l'exposition aux antibiotiques au cours de la pneumonie grave à COVID-19 : un essai contrôlé randomisé, en ouvert, en groupes parallèles, multicentrique	PCR MULTIples respiratoire et procalcitonine	Murielle Fartoukh	TENON	194
ENACOVID	Efficacité du naproxen en addition dans le traitement des patients sévères atteints de l'infection par le COVID-19	Naproxen	Frederic Adnet	AVICENNE	584
PROVID	Effet du positionnement en décubitus ventral chez des patients en ventilation spontanée avec pneumopathie hypoxémiant à COVID 19	positionnement en décubitus ventral	Anatole Harrois	BICETRE	500

AIRVM COVID	Efficacy of Intravenous almitrine in reducing the need for mechanical ventilation in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19-related pneumonia: A randomized controlled doubleblind study	Almitrine	Yonathan Freund	PITIE SALPETRIERE	212
LILIADE-COVID	Low dose of IL-2 In Acute respiratory DistrEss syndrome related to COVID-19	IL2 faible dose	Jean-Michel Constantin	PITIE-SALPETRIERE	30
NINTECOR	Nintédanib pour le traitement de la fibrose pulmonaire induite par le coronavirus SARS-CoV-2	Nintédanib	Bruno Crestani	BICHAT	250
NICOVID-REA	Efficacité de la nicotine en traitement de l'infection COVID-19 chez les patients en réanimation	patch de nicotine	Alain Combes	PITIE SALPETRIERE	220
NICOVID	Evaluation de l'efficacité des patches de nicotine dans l'infection à SARS-COV2	patch de nicotine	Zahir Amoura	PITIE-SALPETRIERE	220
FX-COVID	Intérêt du FX06 dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte dû à une infection par Covid-19	FX06	Nicolas Brechot	PITIE-SALPETRIERE	50
CYCLOVID	A Randomized, Open-label, Investigator-Initiated, Proof-of-Concept Phase 2 study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability of Debio025 (alispovir) plus Standard of Care (SOC) as Compared to SOC for the treatment of hospitalized Patients with medium to severe infections due to SARS-CoV-2 (COVID-19 infections), excluding patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and/or need for mechanical ventilation.	Alosporivir	Jean-Michel Pawlotski	HENRI MONDOR	100

CAMOVID	Essai multicentrique à deux bras parallèles randomisé 1:1, en double aveugle versus placebo, pour évaluer l'efficacité et la tolérance du camostat mesylate pour le traitement de l'infection à SARSCoV-2 chez des patients adultes ambulatoires (essai CAMOVID)	Camostat	David Boutboul	SAINT-LOUIS	596
---------	--	----------	-----------------------	-------------	-----

Liens d'intérêt (des dernières années) des auteurs de ces recommandations avec les laboratoires commercialisant les produits étudiés. Les liens d'intérêts cités dans cette première version concernent uniquement les travaux réalisés dans le cadre de la COVID.

Jacques Boddaert : aucun lien d'intérêt

Eric Caumes : Takeda, MSD, Pfizer, Zambon

Jean Michel Constantin : Fisher-Paykel, Drager, GE Healthcare

Olivier Drunat : aucun lien d'intérêt

Isabelle Fusier : aucun lien d'intérêt

Olivier Hermine : aucun lien d'intérêt

Karine Lacombe : aucun lien d'intérêt

Philippe Lechat : aucun lien d'intérêt

Xavier Lescure : Gilead, MSD, Biomérieux

Olivier Lortholary : aucun lien d'intérêt

Jean Michel Molina : Gilead, Merck, ViiV, Aelix, Sanofi

Dominique Pateron : aucun lien d'intérêt

Pascal Paubel : aucun lien d'intérêt

Eric Pautas : Sanofi, Léo

Catherine Paugam : aucun lien d'intérêt

Marc Samama : aucun lien d'intérêt

Olivier Sanchez : Sanofi

David Smadja : Aucun lien d'intérêt

Antoine Viellard-Baron : aucun lien d'intérêt

Daniel Vittecoq : aucun lien d'intérêt

Yazdan Yazdanpanah : Avant 2017 : Gilead, ViiV, Jansen, Abbvie.