

**FICHE**

# Veille sur les médicaments de la COVID-19

**Validée le 25 février 2021**

**Avertissement :** Consciente des enjeux, et en parallèle de ses missions sur l'évaluation des médicaments, la HAS conduit une veille scientifique des résultats des études cliniques publiées sur les candidats médicaments dans la COVID-19 susceptibles d'être évalués dans des délais courts.

Le présent document constitue une veille sur certains médicaments contre la COVID-19, hors vaccin ; il ne constitue pas une analyse exhaustive des études cliniques en vue d'une décision et ne saurait préjuger en aucune manière des évaluations qui pourraient être menées par la commission de la transparence (CT) dans le cadre d'une demande de prise en charge par la solidarité nationale.

Les premières études cliniques étant analysées dans les versions précédentes (Veille mise à jour le 18 juin 2020, le 23 septembre 2020, le 20 octobre 2020 et le 23 novembre 2020)<sup>1</sup>, cette actualisation fait le point sur l'évolution du développement de certains candidats médicaments (études cliniques de phase III ou méta-analyses) ou disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que sur l'évolution des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge de la COVID-19.

## Contexte

Depuis le début de la pandémie, la recherche française et internationale s'est mobilisée avec une rapidité inédite, et plusieurs médicaments sont étudiés, dont certains déjà utilisés dans d'autres maladies. Il s'agit notamment de traitements antiviraux ou antirétroviraux de repositionnement à ce stade, immunomodulateurs, anticorps monoclonaux et des vaccins.

Trois médicaments ont une AMM et ont été évalués par la HAS (remdesivir<sup>2</sup> et deux spécialités à base de dexaméthasone<sup>3,4</sup>).

D'autres thérapeutiques sont en cours d'évaluation, et en particulier les anticorps monoclonaux : bamlanivimab, étésévimab, casirivimab et imdévimab chez des patients ambulatoires atteints d'une

<sup>1</sup> Actualisation du 18 juin 2020 disponible sur le site internet HAS : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3186049/fr/veille-des-etudes-cliniques-publiees-pour-certains-medicaments-du-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186049/fr/veille-des-etudes-cliniques-publiees-pour-certains-medicaments-du-covid-19).

<sup>2</sup> Avis de la Commission de la Transparence relatif au VEKLURY (remdesivir). 16 septembre 2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3201987/fr/veklury](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201987/fr/veklury).

<sup>3</sup> Avis de la Commission de la Transparence relatif à la DEXAMETHASONE MYLAN. 20 janvier 2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3234890/fr/dexamethasone-mylan](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234890/fr/dexamethasone-mylan)

<sup>4</sup> Avis de la Commission de la Transparence relatif à la DEXAMETHASONE KRKA. 20 janvier 2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3234893/fr/dexamethasone-krka](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234893/fr/dexamethasone-krka)

forme légère à modérée de COVID-19. Dès résultats préliminaires ont été publiés suggérant un impact sur la réduction de la charge virale, des hospitalisations et des admissions aux urgences, en particulier en association. L'agence américaine du médicament (FDA) a octroyé des *Emergency Use Authorization* (EUA) pour l'usage de ces produits<sup>5,6</sup>. En Europe, l'EMA a annoncé sur son site avoir démarré une procédure d'évaluation en vue de l'AMM (*rolling review*). L'EMA examine les données afin de fournir un avis scientifique harmonisé au niveau de l'UE afin de soutenir la prise de décision nationale sur l'utilisation éventuelle des anticorps avant qu'une autorisation formelle ne soit délivrée<sup>7</sup>.

En France, l'ANSM a octroyé une ATU de cohorte (date de début 22/02/2021) pour l'usage du bamlanivimab dans le traitement des formes symptomatiques légères à modérées de COVID-19 chez les adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19<sup>8</sup>.

Récemment, les résultats de l'essai RECOVERY concernant le tocilizumab ont été publiés (article préprint)<sup>9</sup> et suggèrent que chez les patients hospitalisés pour COVID-19 sévère et preuve d'inflammation (CRP  $\geq$  75 mg/L et oxygénoréquérants), le tocilizumab réduit la mortalité, augmente la probabilité de sortie de l'hôpital et réduit les risques de nécessiter une ventilation mécanique invasive, indépendamment de l'administration de la dexaméthasone.

Par ailleurs, des essais cliniques de phase III sont en cours avec des candidats vaccins dont les résultats sont fortement attendus. Actuellement, l'EMA a octroyé une AMM conditionnelle pour 3 vaccins : COMIRNATY, COVID-19 Vaccine Moderna, COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Ces trois vaccins ont été intégrés dans la stratégie vaccinale contre la COVID-19 élaborée par la HAS<sup>10,11,12</sup>. Par ailleurs, l'EMA a annoncé sur son site internet la mise en place une procédure d'examen continu (*rolling review*) des candidats vaccins (notamment le Ad26.COVS.2.S [Janssen-Cilag], le NVX-CoV2373 [Novavax] et le CVnCoV [CureVac]) sur la base des données préliminaires disponibles et se poursuivra jusqu'à ce que suffisamment de preuves soient disponibles pour étayer une demande d'AMM<sup>13</sup>.

---

<sup>5</sup> FDA. EUA Bamlanivimab and etesivimab. 9 Feb. 2021. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0>

<sup>6</sup> FDA. EUA. Casirivimab and Imdevimab. 21 Nov. 2020. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>

<sup>7</sup> EMA. EMA reviewing data on monoclonal antibody use for COVID-19. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-data-monoclonal-antibody-use-covid-19> [Consulté le 10/02/2021].

<sup>8</sup> ANSM : BAMLANIVIMAB 700 mg/20 mL (35mg/mL) solution à diluer pour perfusion. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/BAMLANIVIMAB-700-mg-20-mL-35mg-mL-solution-a-diluer-pour-perfusion>

<sup>9</sup> RECOVERY Collaborative Group\* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.02.11.21249258. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>

<sup>10</sup> HAS. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 - Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2). 24/12/2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2)

<sup>11</sup> HAS. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) dans la stratégie. 08/01/2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified-dans-la-strategie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified-dans-la-strategie)

<sup>12</sup> HAS. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du Covid-19 Vaccine AstraZeneca. 02/02/2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca-dans-la-strategie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca-dans-la-strategie)

<sup>13</sup> EMA. Treatments and vaccines for COVID-19. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-medicines-under-evaluation> [Consulté le 10/02/2021].

# Médicaments disposant d'une AMM dans la COVID-19

## REMDESIVIR

VEKLURY (remdesivir) est un antiviral de repositionnement à large spectre, utilisé par voie IV qui a été mis à disposition en Europe dès le 3 avril 2020 dans le cadre d'un usage compassionnel, élargi le 11 mai 2020. Il a ensuite obtenu, le 3 juillet 2020, une AMM européenne conditionnelle<sup>14,15,16</sup> pour « le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie ». L'AMM a été actualisée et restreinte, en date du 21 décembre 2020, suite à la publication de l'analyse finale de l'étude ACTT-1<sup>17</sup>, aux seuls patients adultes et adolescents oxygéné-réquirants (à l'exclusion de ceux nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle)<sup>18</sup>.

Cet antiviral a été examiné le 8 et 22 juillet 2020 par la HAS dans le cadre d'une demande de prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM initiale. Sur la base des données disponibles à cette date, qui suggéraient une quantité d'effet au mieux faible sur l'amélioration du délai de rétablissement clinique sans impact démontré sur la réduction de l'aggravation de la maladie ou de la mortalité, la HAS a considéré que l'accès au remboursement était justifié uniquement dans une population restreinte à savoir chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit. Par ailleurs, la HAS a également regretté l'absence de donnée concernant l'effet du remdesivir sur la charge virale.

Le laboratoire Gilead a retiré sa demande de remboursement du remdesivir après avoir eu connaissance des conclusions provisoires de la CT. La HAS a pris acte de ce retrait<sup>19</sup> et a publié son avis en septembre 2020<sup>2</sup>.

Suite à cet avis, de nouvelles données ont été publiées. Ainsi, en date du 15 octobre 2020, l'OMS a annoncé les résultats intermédiaires de l'essai SOLIDARITY<sup>20</sup> portant sur 4 médicaments repositionnés : hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, remdesivir, interféron-β-1a (associé au lopinavir/ritonavir jusqu'au 4 juillet) versus les soins courants. L'étude a été réalisée dans 405 hôpitaux de 30 pays, 11 266 adultes ont été randomisés, dont 2 750 sous remdesivir, 954 hydroxychloroquine, 1 411 lopinavir, 651 interféron-β-1a + lopinavir, 1 412 uniquement interféron-β-1a et 4 088 sans médicament répartis dans les 4 groupes. La mortalité globale dans l'essai (analyse Kaplan-Meier) a été de 12% pour tous les patients (39% si déjà ventilé et 10% si pas déjà ventilé). Les ratios de taux de mortalité (avec IC95% et nombre de morts / randomisés, chaque médicament par rapport à son témoin) ont été : remdesivir : RR = 0,95 ; IC95% = [0,81 ; 1,11], NS ; hydroxychloroquine : RR = 1,19 ; IC95% = [0,89 ; 1,59], NS ; lopinavir : RR = 1,00 ; IC95% = [0,79 ; 1,25], NS ; interféron-β-1a : RR = 1,16 ; IC95% = [0,96 ; 1,39], NS. Aucun médicament à l'étude n'a réduit de manière significative la mortalité (chez les patients non

<sup>14</sup> AMM centralisée conditionnelle peut être accordée dans les conditions suivantes : une situation de besoin médical non couvert (c'est-à-dire d'absence de thérapeutique disponible dans les conditions pathologiques et l'indication thérapeutique visées), lorsque les données accumulées sur le nouveau médicament permettent d'envisager un rapport bénéfice favorable mais que des données complémentaires sont nécessaires à acquérir pour le confirmer (nécessité d'études complémentaires) et nécessite une ré-évaluation des données par le CHMP en fonction de l'obtention des données complémentaires.

<sup>15</sup> EMA. 3 Avril 2020. EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19.

<sup>16</sup> EMA. 3 Avril 2020. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for remdesivir available for compassionate use.

<sup>17</sup> John H. Beigel et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. N Engl J Med. 8 octobre 2020.

<sup>18</sup> EMA. VEKLURY (remdesivir). EPAR. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>.

<sup>19</sup> Communiqué de presse : Evaluation des traitements de la COVID-19 : La HAS publie son évaluation du remdesivir. 17 septembre 2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3201940/fr/evaluation-des-traitements-de-la-covid-19-la-has-publie-son-evaluation-du-remdesivir](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201940/fr/evaluation-des-traitements-de-la-covid-19-la-has-publie-son-evaluation-du-remdesivir).

<sup>20</sup> WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. NEJM. February 11, 2021, vol. 384. n°6.

ventilés ou tout autre sous-groupe de caractéristiques d'entrée), l'initiation de la ventilation ou la durée d'hospitalisation.

En date du 20 novembre 2020, l'OMS a recommandé de ne plus administrer le remdesivir chez les patients hospitalisés et atteints de la COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie<sup>21</sup>. Sur la base des résultats des quatre essais cliniques (ACTT-1, SIMPLE modérée, SOLIDARITY, étude chinoise) regroupant 7 333 patients hospitalisés et atteints de la COVID-19, l'OMS conclut sur le manque de preuves du remdesivir en termes de réduction de la mortalité, du besoin de la ventilation mécanique et de la réduction du délai d'amélioration clinique. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence un risque de survenue d'effets indésirables graves plus élevé chez les patients traités par remdesivir, cependant davantage de données de pharmacovigilance sont nécessaires pour le confirmer.

Par ailleurs, l'INSERM a annoncé le 27 janvier 2021 dans un communiqué de presse l'arrêt du bras remdesivir dans son étude DISCOVERY en raison du manque de preuves de l'efficacité du remdesivir après 15 jours et sur une très faible probabilité de conclure avec l'inclusion de patients supplémentaires. Il n'y avait également aucune preuve de l'efficacité du traitement au jour 29, ni à partir des résultats d'une analyse limitée aux patients à risque modéré au jour 15<sup>22</sup>.

En France, la mise à disposition de VEKLURY (remdesivir) au titre du post ATU a été arrêtée le 24 octobre 2020<sup>23</sup>.

## DEXAMETHASONE et AUTRES GLUCOCORTICOIDES

La dexaméthasone est un glucocorticoïde à action prolongée qui est principalement utilisée comme agent anti-inflammatoire ou immunosuppresseur. Sa longue demi-vie biologique de 36 à 54 heures permet une prise une fois par jour<sup>24</sup>. Une prise quotidienne de 6 mg de dexaméthasone une fois par jour équivaut à la prise quotidienne de 160 mg d'hydrocortisone, de 40 mg de prednisone ou de 32 mg de méthylprednisolone.

La dexaméthasone dispose, depuis de nombreuses années, d'une AMM dans des indications larges notamment dans des affections rhumatologiques, les maladies de la peau, les allergies graves, l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique.

Le mécanisme proposé des glucocorticoïdes dans le SARS-CoV-2 implique l'atténuation d'une réponse immunitaire excessive qui peut conduire au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et à une défaillance multi-organique. Le SDRA se développe chez environ 20 % des patients atteints de COVID-19 et est lié à une défaillance multi-organes par syndrome de libération de cytokines.

En date du 2 septembre 2020, 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<sup>25</sup>Erreur ! Signet non défini.

En date du 5 novembre 2020, le HCSP a publié un avis relatif à la prescription de dexaméthasone à domicile complémentaire à l'avis du 19 octobre 2020 relatif aux conditions d'utilisation de la

<sup>21</sup> Rochweg B. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020; 370 :m3379.

<sup>22</sup> INSERM. Communiqué de presse. Discovery arrête de tester le Remdesivir contre la Covid-19, faute de preuves de son efficacité. 27/01/2021. Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/discovery-arrete-de-tester-le-remdesivir-contre-la-covid-19-faute-de-preuves-de-son-efficacite/42034/>

<sup>23</sup> ANSM. ATU remdesivir. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/REMDESIVIR-100-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion> [Consulté le 16/11/2020].

<sup>24</sup> EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Rapid Collaborative Review. DEXAMETHASONE FOR THE TREATMENT OF HOSPITALISED PATIENTS WITH COVID-19. Project ID: PTRCR18. Version 1.0, November 19, 2020. Disponible sur : <https://eunetha.eu/ptrcr18/> [Consulté le 08/12/2020].

<sup>25</sup> Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés<sup>26,27</sup>. Le HCSP recommande l'application du protocole RECOVERY, soit 6 mg/jour de dexaméthasone pendant 10 jours, et à défaut (en cas de tension d'approvisionnement sur la dexaméthasone), l'utilisation de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j ou enfin en dernière intention d'hydrocortisone à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours, en prévoyant une décroissance progressive en trois ou quatre jours. Bien que la bétaméthasone ait le profil pharmacologique le plus proche de la dexaméthasone, le HCSP ne se prononce pas sur la substitution par cette molécule par manque de données cliniques sur son utilisation dans le traitement de la COVID-19.

Suite à l'invitation de l'EMA envers les industriels qui commercialisent des médicaments à base de dexaméthasone à déposer une demande d'AMM dans l'indication de la COVID-19, les spécialités DEXAMETHASONE MYLAN et DEXAMETHASONE KRKA ont obtenu une AMM nationale le 8 et le 16 décembre 2020, respectivement. La HAS a examiné le 20 janvier 2021, ces spécialités dans le cadre d'une demande de prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM à la demande des laboratoires. La Commission a considéré que le SMR était important sur la base des données disponibles (étude RECOVERY<sup>28</sup> et méta-analyse de l'OMS<sup>29</sup> Erreur ! Signet non défini.) et l'ASMR de niveau III sur la base de la réduction de la mortalité à 28 jours (réduction relative du risque de décès de 17 %) et l'impact sur la sortie d'hospitalisation à 28 jours chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et nécessitant une oxygénothérapie ; l'effet étant plus prononcé dans les stades critiques (ventilation mécanique ou ECMO)<sup>3,4</sup>.

## Médicaments en cours de développement clinique dans la COVID-19

### Antiviraux

#### LOPINAVIR/RITONAVIR (± interféron-β-1b + ribavirine)

L'association fixe lopinavir/ritonavir per os (KALETRA) dispose actuellement d'une AMM dans le traitement de l'infection à VIH chez l'enfant et l'adulte.

Une étude<sup>30</sup> monocentrique chinoise randomisée, ouverte, ayant inclus 199 patients atteints d'une infection respiratoire à SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR et hypoxémiques (SaO<sub>2</sub> < 94%) a comparé lopinavir/ritonavir à la dose de 400 mg/100 mg + traitement standard (99 patients) *versus* traitement standard (100 patients) pendant 14 jours. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les 2 groupes en termes de délai d'amélioration clinique (critère de jugement principal), (HR = 1,24 ; IC95% = [0,90 ; 1,72], NS). Ce délai a été de 16 jours après randomisation dans les deux groupes.

À noter qu'une étude chinoise de phase II<sup>31</sup> ouverte ayant randomisé 127 patients (86 traités par une trithérapie interféron-β-1b, lopinavir-ritonavir, ribavirine versus 41 patients traités par lopinavir-ritonavir)

<sup>26</sup> HCSP. Avis Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 19 octobre 2020.

<sup>27</sup> HCSP. Avis relatif à la prescription de dexaméthasone à domicile complémentaire à l'avis du 19 octobre 2020 relatif aux conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 5 novembre 2020.

<sup>28</sup> The RECOVERY Collaborative Group\* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. NEJM published on line July 17, 2020.

<sup>29</sup> WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA. 2020.

<sup>30</sup> Cao et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM. 2020.

<sup>31</sup> Hung et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020. Published online.

suggère l'efficacité de la trithérapie en termes de réduction du délai de négativation virologique par rapport au groupe contrôle lopinavir-ritonavir (7 jours versus 12 jours, HR = 4,37, p = 0,001), d'amélioration clinique du score *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) (3 jours versus 8 jours, HR = 1,89, p = 0,041) et de réduction de la durée d'hospitalisation (9 jours versus 14 jours, HR = 2,72, p = 0,016). Une étude de phase III semble nécessaire pour valider ce résultat.

L'Université d'Oxford, l'OMS et l'INSERM ont annoncé en juillet 2020 que le groupe lopinavir/ritonavir (KALETRA) des études RECOVERY<sup>32</sup>, SOLIDARITY<sup>33</sup> et DisCoVeRy<sup>34</sup> chez les adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère sera interrompu étant donné que les données n'ont montré aucun effet bénéfique.

Par ailleurs les résultats de l'essai SOLIDARITY<sup>2020</sup> (décrits ci-dessus) n'ont pas mis en évidence d'effet du lopinavir/ritonavir ou de l'interféron-β1a seuls ou en association par rapport aux soins standards sur la mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19.

A ce jour, la preuve d'efficacité du lopinavir/ritonavir dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation ne préconise son utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

## **HYDROXYCHLOROQUINE ± AZITHROMYCINE ou AZITHROMYCINE SEUL**

L'hydroxychloroquine (PLAQUENIL) per os dispose aujourd'hui d'une AMM dans des maladies auto-immunes inflammatoires (lupus, polyarthrite rhumatoïde et lécite) ; l'azithromycine commercialisé sous différentes formes et différents noms de marque, est un antibiotique de la classe des macrolides disposant d'une AMM dans des indications variées incluant les infections respiratoires basses et hautes.

Une méta-analyse française sur l'hydroxychloroquine<sup>35</sup> a été réalisée à partir de 29 publications dont 3 essais contrôlés randomisés<sup>36,37,38</sup>, 1 essai non randomisé<sup>39</sup> et 25 études observationnelles. Après exclusion des études présentant un risque critique de biais, la méta-analyse a inclus 11 932 patients dans le groupe hydroxychloroquine, 8 081 dans le groupe hydroxychloroquine + azithromycine et 12 930 dans le groupe contrôle. L'hydroxychloroquine seule n'a pas été associée à un impact significatif sur la mortalité chez les patients COVID-19 hospitalisés (avec un RR = 0,83 ; IC95% = [0,65 ; 1,06], NS pour 17 études et avec un RR = 1,09 ; IC95% = [0,97 ; 1,24], NS pour les 3 essais contrôlés randomisés). En revanche, l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine a été associée à une augmentation de la mortalité : RR = 1,27 ; IC95% = [1,04 ; 1,54] (n = 7 études).

<sup>32</sup> Source University of Oxford : <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>. [Consulté le 10/09/2020].

<sup>33</sup> Source OMS : <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. [Consulté le 10/09/2020].

<sup>34</sup> Source INSERM : <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/>. [Consulté le 10/09/2020].

<sup>35</sup> Fiolet T. et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 3 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 15 August 2020.

<sup>36</sup> Skipper CP et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Annals of Internal Medicine* 2020.

<sup>37</sup> Horby P et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *MedRxiv* 2020:2020.07.15.20151852.

<sup>38</sup> Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;0:null.

<sup>39</sup> Gautret P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949.

L'Université d'Oxford, l'OMS et l'INSERM ont annoncé en juin/juillet 2020 que le groupe hydroxychloroquine des études RECOVERY<sup>40</sup>, SOLIDARITY<sup>41</sup> et DisCoVeRy<sup>42</sup> chez les adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère était interrompu car les données n'avaient montré aucun effet bénéfique.

Les résultats annoncés le 15 octobre 2020 de l'essai SOLIDARITY<sup>20</sup> (décrits ci-dessus) n'ont pas mis en évidence d'effet de l'hydroxychloroquine par rapport aux soins standards sur la mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19.

L'essai français HYCOVID (article en pré-print)<sup>43</sup> a évalué l'hydroxychloroquine (2 comprimés 200 mg x2/jour le premier jour, puis 1 comprimé 200 mg x2/jour pendant 8 jours) versus placebo chez 247 patients atteints de COVID-19 ayant au moins un des facteurs de risque d'aggravation suivants : âge de 75 ans ou plus, âge entre 60 et 74 ans et présence d'au moins une comorbidité (obésité, HTA, diabète, nécessité d'une oxygénothérapie standard de 3 L/min ou moins). Parmi les patients inclus entre avril et mai 2020, 60,4% étaient atteints d'une forme modérée selon la définition de l'OMS (nécessité d'une oxygénothérapie à 4 L/min ou moins) et 39,6% d'une forme non sévère ou critique. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur le critère de jugement principal composite : décès ou intubation trachéale à J14 : 7,3% dans le groupe hydroxychloroquine (HCQ) et 6,5% dans le groupe placebo (RR = 1,12 ; IC95% = [0,45 ; 2,80] ; NS). La mortalité à J28 a été de 7,3% (9/124) dans le groupe HCQ versus 9,8% (12/123) dans le groupe placebo (RR = 0,74 ; IC95% = [0,33 ; 1,70] ; NS). A noter que l'essai a été arrêté prématurément le 9 juin 2020 après l'inclusion de 250 patients sur 1300 patients prévus en raison du ralentissement de la pandémie en France.

L'essai américain ORCHID<sup>44</sup> a évalué HCQ (400 mg x2/jour le premier jour puis 200 mg x2/jour pendant 5 jours) versus placebo chez 479 patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 dont 46,8% atteints d'une forme sévère selon la définition de l'OMS, 18,2% d'une forme critique et 35% d'une forme non sévère ou critique. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur l'état clinique à J14 (critère de jugement principal évalué sur une échelle ordinale à 7 catégories<sup>45</sup>) : score médian 6 [4-7] versus 6 [4-7] (OR ajusté = 1,02 ; IC95% = [0,73 ; 1,42] ; NS) et sur la mortalité à J28 : 10,4% dans le groupe HCQ et 10,6% dans le groupe placebo (différence absolue de -0,2%, IC95% = [-5,7 ; 5,3], OR ajusté = 1,07, IC95% = [0,54 ; 2,1], NS). A noter que l'essai a été arrêté prématurément le 19 juin 2020 pour futilité après l'inclusion de 479 patients sur 510 patients prévus.

Le 21 octobre 2020, l'ANSM a rendu un avis défavorable à la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour l'hydroxychloroquine<sup>46</sup> sollicitée par l'IHU de Marseille, au regard des données disponibles, très hétérogènes et inégales, qui ne « permettent pas de présager d'un

<sup>40</sup> Source University of Oxford : <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>. [Consulté le 10/09/2020].

<sup>41</sup> Source OMS : <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. [Consulté le 10/09/2020].

<sup>42</sup> Source INSERM : <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/>. [Consulté le 10/09/2020].

<sup>43</sup> Dubée V. et al. A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. medRxiv 2020.10.19.20214940. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214940v1>.

<sup>44</sup> Self WH et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. Published online November 09, 2020.

<sup>45</sup> Echelle à 7 catégories : 1 = décès ; 2 = hospitalisés, recevant une oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) ou une ventilation mécanique invasive; 3 = hospitalisé, recevant une ventilation mécanique non invasive ou une oxygénothérapie nasale à haut débit; 4 = hospitalisé, recevant de l'oxygène supplémentaire sans pression positive ou débit élevé; 5 = hospitalisé, ne recevant pas d'oxygène d'appoint; 6 = non hospitalisé et incapable d'accomplir des activités normales; 7 = non hospitalisé et capable d'accomplir des activités normales.

<sup>46</sup> L'ANSM publie sa décision sur la demande d'une RTU pour l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la maladie Covid-19 - Point d'Information. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/L-ANSM-publie-sa-decision-sur-la-demande-d-une-RTU-pour-l-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-Covid-19-Point-d-Information>.

bénéfice de l'hydroxychloroquine, seule ou en association, pour le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19 ».

Par ailleurs, les résultats de l'essai RECOVERY<sup>47</sup> concernant le groupe azithromycine ont été publiés. L'étude a comparé l'azithromycine (500 mg/jour par voie orale ou intraveineuse pendant 10 jours ou jusqu'à la sortie) par rapport au placebo, en association aux soins standards chez 7763 patients hospitalisés atteints de COVID-19. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur la mortalité toutes causes à J28 (critère de jugement principal) : 22 % (561/2582) versus 22 % (1162/5181) (RR = 0,97 ; IC95% = [0,87 ; 1,07] ; NS).

Une revue Cochrane récente<sup>48</sup> (12 études incluant 8569 patients) n'a pas mis en évidence de bénéfice de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de la COVID-19 en termes de réduction de la mortalité ou de la progression vers la ventilation mécanique.

A ce jour, la preuve d'efficacité de l'hydroxychloroquine ± azithromycine et de l'azithromycine seule dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation internationale ou nationale ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

## Médicaments agissant sur la phase inflammatoire ou orage cytokinique d'origine immunologique provoqué par le virus

### TOCILIZUMAB (ROACTEMRA)

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 humaine, cytokine pro-inflammatoire. Ce médicament est actuellement indiqué pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques d'origine auto-immune, aux manifestations principalement arthritiques. La formulation de tocilizumab pour administration intraveineuse est également indiquée pour le traitement de la forme sévère du syndrome de libération de cytokines sévère causé par les lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T), utilisés comme immunothérapie anticancéreuse.

Une méta-analyse chinoise<sup>49</sup> a évalué l'efficacité du tocilizumab pour le traitement de la COVID-19 sévère à partir de 7 études rétrospectives portant sur 592 patients adultes atteints de COVID-19 sévère, dont 240 dans le groupe tocilizumab et 352 dans le groupe témoin. 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, I<sup>2</sup> = 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] ; I<sup>2</sup> = 86% ; le besoin en ventilation mécanique : 32,4% versus 28,6% ; RR = 0,82 ; IC95% = [0,14 ; 4,94] ; I<sup>2</sup> = 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

<sup>47</sup> RECOVERY Collaborative Group\* Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet. Published online February 2, 2021.

<sup>48</sup> Singh B et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 2. Art. No.: CD013587. Accessed 16 February 2021.

<sup>49</sup> Lan SH et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Antimicrobial Agents 56 (2020).



COVID-19 doit être interrompue jusqu'à ce que des preuves de haute qualité provenant d'essais contrôlés randomisés soient disponibles. »

Une étude de phase III internationale COVACTA (article en pre-print)<sup>50</sup> randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité du tocilizumab IV par rapport au placebo chez 452 patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie sévère associée à la COVID-19. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative 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'essai international EMPACTA (article en pré-print)<sup>51</sup> a évalué le tocilizumab versus placebo, en association aux soins standards, chez 389 patients adultes hospitalisés atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie ne nécessitant pas de ventilation mécanique. La proportion cumulée de patients ayant progressé vers la ventilation mécanique ou le décès au jour 28 (critère de jugement principal) a été de 12,0% (IC95% = [8,52 ; 16,86]) dans le groupe tocilizumab contre 19,3% (IC95% = [13,34 ; 27,36]) dans le groupe placebo (HR = 0,56 ; IC95% = [0,33 ; 0,97], p = 0,0360), 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 ; IC95% = [0,91 ; 1,48], NS) ; et le délai médian d'amélioration clinique à J28 (6 jours versus 7 jours ; HR = 1,15 ; IC95% = [0,90 ; 1,48], NS).

L'essai français CORRIMUNO (APHP)<sup>52</sup> a évalué le tocilizumab versus les soins standards chez 130 patients (inclus entre le 31 mars et le 18 avril 2020) atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie modérée ou sévère nécessitant au moins 3 L/min d'oxygène mais sans ventilation ni admission en unité de soins intensifs, avec un suivi de 28 jours. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le co-critère de jugement principal défini par le pourcentage de patient ayant un score supérieur à 5 sur l'échelle OMS-CPS (échelle de progression clinique en 10 points) au jour 4 : 12 patients versus 19 patients (différence médiane du risque absolu = -9,0% ; IC90% = [-21,0 ; 3,1], NS) et la survie sans ventilation à J14 : 24% versus 36% (HR = 0,58 ; IC90% = [0,33 ; 1,00], NS). Aucune différence n'a été observée sur la mortalité à J28 : 7 décès dans le groupe tocilizumab versus 8 décès (HR ajustée = 0,92 ; IC95% = [0,33 ; 2,53] ; NS).

L'essai RECOVERY (article en pré-print)<sup>53</sup> a évalué le tocilizumab et soins standards *versus* soins standards seuls chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et souffrant d'hypoxie (SaO<sub>2</sub> < 92 % dans l'air ou nécessitant une oxygénothérapie) et avec preuve d'une inflammation ([CRP] ≥ 75 mg/L). Le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse à la dose de 400 mg à 800 mg selon le poids, avec possibilité d'une seconde injection 12 à 24h plus tard si l'état du patient ne s'améliore pas. Le critère de jugement principal a été la mortalité à 28 jours, évaluée dans la population en intention de traiter. Entre le 23 avril 2020 et le 24 janvier 2021, 4116 adultes ont été inclus dans l'évaluation du tocilizumab, dont 562 (14 %) patients recevant une ventilation mécanique invasive, 1686 (41 %) recevant une assistance respiratoire non invasive et 1868 (45 %) ne recevant aucune assistance respiratoire autre que l'oxygène. La CRP médiane a été de 143 [IQR 107-204] mg/L et 3385 (82 %) patients

<sup>50</sup> Ivan O. Rosas et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. [Pre-print]. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2>.

<sup>51</sup> Communiqué de presse disponible sur : <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm> [Consulté le 19/10/2020].

<sup>52</sup> Hermine O. et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. Published online October 20, 2020.

<sup>53</sup> RECOVERY Collaborative Group\* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.02.11.21249258. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>

ont reçu des corticostéroïdes systémiques lors de la randomisation. Dans l'ensemble, 596 (29 %) des 2022 patients du groupe tocilizumab et 694 (33%) des 2094 patients du groupe soins standards sont décédés dans les 28 jours : RR = 0,86 ; [0,77 ; 0,96] ; p = 0,007). Dans les analyses en sous-groupe, le bénéfice sur la mortalité a été observé chez les patients recevant une corticothérapie systémique concomitante (27 % versus 33 %, RR = 0,80 [0,70 ; 0,90]) mais pas chez ceux sans corticothérapie systémique concomitante (39 % versus 35 %, RR = 1,16 [0,91 ; 1,48]). Les sorties d'hospitalisation à 28 jours ont été plus fréquentes dans le groupe tocilizumab que dans le groupe soins standards : 54 % versus 47 % (RR = 1,22; [1,12 ; 1,34] ; p <0,0001). Parmi les patients n'ayant pas reçu de ventilation mécanique invasive à l'inclusion, une proportion plus faible de patients traités par tocilizumab que par des soins standards a évolué vers la ventilation mécanique ou le décès (critère de jugement composite) : 33 % versus 38 % (RR = 0,85 ; [0,78 ; 0,93] ; p = 0,0005). Les auteurs concluent que : « chez les patients hospitalisés pour COVID-19 avec hypoxie et inflammation systémique, le tocilizumab améliore la survie et les autres résultats cliniques. Ces bénéfices ont été observés quel que soit le niveau d'assistance respiratoire et ont été additionnels à ceux de la corticothérapie systémique ».

## ANAKINRA (KINERET)

L'anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) et de l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), cytokines pro-inflammatoires majeures intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale. Ce médicament est actuellement indiqué dans certaines maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques telles que la polyarthrite rhumatoïde, la fièvre méditerranéenne familiale ou la maladie de Still.

Une étude observationnelle<sup>54</sup> française, publiée en mai 2020, avait rapporté des résultats encourageants avec l'anakinra (anti-IL1) chez 52 patients atteints de forme grave de COVID-19 en termes de réduction du besoin d'admission en unité de soins intensifs pour ventilation mécanique invasive ou de décès (critère composite) survenus chez 13/52 (25%) patients du groupe anakinra et 32/44 (73%) patients du groupe historique (HR = 0,22 ; IC95% = [0,11 ; 0,41]; p < 0,0001).

En date du 29 octobre 2020, l'ANSM a annoncé sur son site internet, la suspension des inclusions dans les essais cliniques évaluant l'anakinra dans la COVID-19 en raison d'une information de sécurité concernant l'essai clinique français ANACONDA-COVID-19 (NCT04364009)<sup>55</sup>. En effet, la revue intermédiaire des données de cet essai a montré une surmortalité précoce dans le groupe anakinra associé à des soins standards par rapport au groupe soins standards seuls.

Par ailleurs, les résultats de l'étude clinique française CORIMUNO-ANA-1 (NCT04341584) ont été publiés<sup>56</sup>. Cette étude a évalué l'anakinra (200 mg x2/jour les jours 1 à 3, 100 mg x2/jour le jour 4, 100 mg/jour le jour 5) versus placebo, en association aux soins standards, chez 116 patients (59 patients traités par anakinra versus 57 patients dans le groupe placebo) atteints de pneumopathie légère à modérée associée à une COVID-19 et nécessitant une oxygénothérapie (au moins 3 L / min d'oxygène par masque ou canule nasale mais sans assistance à la ventilation). Il n'a pas été mis en évidence de différence sur l'amélioration clinique à J4 (score WHO-CPS > 5 points) : 36 % versus 38 % (différence de risque absolue : -2,5 % [-17,1 ; 12,0], NS) ; nécessité de ventilation non-invasive ou mécanique ou

<sup>54</sup> Huet et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Lancet rheumatol. Published online May 29, 2020.

<sup>55</sup> ANSM. Suspension des inclusions en France dans les essais clinique évaluant l'anakinra dans la prise en charge de la COVID-19 - Point d'information. 29 octobre 2020. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Suspension-des-inclusions-en-France-dans-les-essais-clinique-evaluant-l-anakinra-dans-la-prise-en-charge-de-la-COVID-19-Point-d-information>.

<sup>56</sup> The CORIMUNO-19 Collaborative group\* 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 Lancet Respiratory. Published online January 22,2021.

décès à J14 (co-critères de jugement principaux) : 47 % [33 ; 59] versus 51 % [36 ; 62] (HR = 0,97 [0,62 ; 1,52] ; NS).

A J90, 27 % des patients sont décédés dans les deux groupes. A noter que cette étude ayant prévu d'inclure 153 patients, a été arrêtée prématurément sur les recommandations du comité de surveillance des données, après le recrutement de 116 patients.

## CANAKINUMAB (ILARIS)

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1 bêta) humaine d'isotype IgG1/ kappa. Ce médicament est actuellement indiqué dans certaines maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques telles que les syndromes de fièvres périodiques, la maladie de Still et l'arthrite gouteuse.

Une étude observationnelle<sup>57</sup> italienne portant sur 10 patients atteints de forme grave de COVID-19 a rapporté, en juin 2020, des résultats avec le canakinumab (anti-IL1) en termes de réduction de la protéine C-réactive sérique et d'amélioration de l'oxygénation (rapport PaO2/FiO2).

A ce jour, les preuves d'efficacité de ces biothérapies dans le traitement de la COVID-19 sont contradictoires. Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

Récemment, l'essai RECOVERY a démontré que chez les patients hospitalisés pour COVID-19 sévère et preuve d'inflammation (CRP  $\geq$  75 mg/L et oxygénoréquérants), le tocilizumab (associé à une corticothérapie systémique pour 82% des patients inclus dans l'essai) réduit la mortalité, augmente la probabilité de sortie de l'hôpital et réduit les risques de nécessiter une ventilation mécanique invasive. Le bénéfice sur la mortalité a été particulièrement observé chez les patients recevant une corticothérapie systémique concomitante.

## Traitements prophylactiques post-exposition (dont anticorps monoclonaux)

### BAMLANIVIMAB ± ETESIVIMAB

Le bamlanivimab (LY-CoV555) est un anticorps monoclonal neutralisant de type IgG1 dirigé contre la protéine virale spike du Sars-CoV-2 et conçu pour bloquer l'ancrage du virus et son entrée dans les cellules humaines.

L'étésévimab (LY3832479 ou LY-CoV016) est un anticorps monoclonal neutralisant dirigé contre la protéine de surface du SARS CoV-2, la protéine S (ou protéine Spike). En préclinique, il a été montré que l'étésévimab se lie à un épitope différent de celui du bamlanivimab et neutralise les mutants résistants au bamlanivimab, ce qui justifie l'intérêt de l'association de ces deux anticorps chez les patients atteints de COVID-19.

Ces 2 anticorps monoclonaux neutralisants anti-spike proviennent de 2 patients séparés qui se sont rétablis du COVID-19 en Amérique du Nord et en Chine, respectivement.

Le bamlanivimab a été le premier autorisé, en monothérapie, par la FDA dans le cadre d'un EUA, le 10 novembre 2020 dans « le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg atteints d'une forme légère ou modérée d'une COVID-19 virologiquement confirmée

<sup>57</sup> Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. Lancet Rheumatol. Published Online June 4, 2020.

et ayant un risque élevé de forme sévère et/ou d'hospitalisation »<sup>58</sup>. Le schéma posologique retenu est une seule perfusion intraveineuse (IV) de 700 mg administrés dès que possible après un test viral positif pour le SARS-CoV-2 et dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes.

Cette autorisation a fait suite à la publication des résultats intermédiaires de l'étude de phase II (BLAZE-1)<sup>59</sup>, qui a évalué 3 doses (700, 2800 ou 7000 mg) de bamlanivimab en injection unique versus un placebo chez 492 patients ambulatoires et atteints d'une forme légère ou modérée de la COVID-19, dont 70% des patients avec au moins un facteur de risque de forme grave. La population ITT comprenait 309 patients dans les groupes bamlanivimab et 143 patients dans le groupe placebo. Lors de l'inclusion, la charge virale (CV) moyenne était d'environ 2,3 millions de copies. Les résultats de l'analyse intermédiaire ont montré un impact du bamlanivimab 2 800 mg par rapport au placebo sur la réduction de la CV à J11 (critère de jugement principal) : division par 10 000 versus 2 950, soit une division statistiquement significative d'environ 3,4 fois plus importante avec l'anticorps (IC95% = [1,2 ; 9,6]). Cette division n'a pas été statistiquement significative pour les deux autres doses. De J2 à J6, sur une échelle allant de 0 à 24, la variation du score des symptômes par rapport à l'inclusion a été statistiquement plus importante dans les groupes traités par bamlanivimab regroupés par rapport au groupe placebo, avec une valeur maximum de -1,04 point (IC95% = [-1,60 ; -0,49]) à J4 et de -0,79 point (IC95% = [-1,35 ; -0,23]) à J6.

Depuis, les résultats finaux de l'étude BLAZE-1<sup>60</sup> incluant un groupe en association (bamlanivimab + l'étésévimab) ont été publiés. Les patients ont été randomisés en 5 groupes, 100 patients inclus pour l'analyse finale dans le groupe bamlanivimab 700 mg, 103 dans le groupe bamlanivimab 2800 mg, 95 dans le groupe bamlanivimab 7000 mg, et 102 dans le groupe bamlanivimab 2800 mg + étésévimab 2800 mg et 146 dans le groupe placebo. L'âge moyen des patients inclus était de 44,7 ans ; 54,6 % étaient des femmes, 67,1 % avaient au moins un facteur de risque de COVID-19 sévère, 77,8 % avaient une forme bénigne ; ils ont été perfusés avec un délai médian de 4 jours après le début des symptômes. Par rapport au groupe placebo, la diminution de la CV à J11 (critère de jugement principal) n'a pas été statistiquement significative pour aucun des groupes en monothérapie, mais seulement pour le groupe bamlanivimab/étésévimab : -0,57 log<sub>10</sub> ; IC 95% [-1,00 ; -0,14], p = 0,01. Les résultats portant sur les critères de jugement secondaires ne seront donc rapportés ici que pour le groupe bamlanivimab/étésévimab. Ces résultats suggèrent un impact potentiel sur la réduction des hospitalisations à J29 chez des patients ambulatoires (0,9 % versus 5,8 %, différence : -4,9% [-8,9 ; -0,8] p = 0,049).

Par ailleurs, une analyse exploratoire a été réalisée pour évaluer la capacité de l'association bamlanivimab et étésévimab à réduire l'émergence de variants résistants. La fréquence de ces variants à l'inclusion a été faible (0,4 % [2/523 patients]). Au cours du traitement, des variants résistants au bamlanivimab ont été détectés chez 7,1 % des patients (7/98) dans le groupe 700 mg, chez 9,8 % des patients (10/102) dans le groupe 2800 mg, chez 11,3 % des patients (11/97) dans le groupe 7000 mg, chez 1 % des patients (1/102) avec l'association bamlanivimab et étésévimab, et chez 4,8 % des patients (7/145) du groupe placebo. La monothérapie par bamlanivimab a été associée à une fréquence plus élevée de patients ayant un variant détecté au moins une fois au cours de l'évolution virale (4,1 % pour le groupe 700 mg, 5,9 % pour le groupe 2800 mg et 7,2 % pour le groupe 7000 mg) que dans le groupe placebo ou l'association bamlanivimab et étésévimab (tous les deux 0 %).

<sup>58</sup> FDA. Emergency Use Authorization (EUA) relatif au bamlanivimab. November 10, 2020. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/143603/download> [Consulté le 23/11/2020]

<sup>59</sup> Peter Chen, M.D et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. NEJM. Published online October 28, 2020.

<sup>60</sup> Gottlieb RL, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. Published online January 21, 2021.

Sur la base de ces résultats la FDA a octroyé le 9 février 2021 une EUA à l'association bamlanivimab + étésévimab dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg atteints d'une forme légère ou modérée d'une COVID-19 et ayant des résultats positifs du dépistage viral direct du SARS-CoV-2 et un risque élevé de forme sévère et/ou hospitalisation<sup>61</sup>. L'EUA comprend également l'utilisation chez les personnes âgées de 65 ans ou plus ou ayant des comorbidités. Le schéma posologique est une seule perfusion intraveineuse (IV) de 700 mg de bamlanivimab et de 1400 mg d'étésévimab administrés ensemble.

## CASIRIVIMAB et IMDEVIMAB

Le casirivimab et l'imdevimab sont des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre la protéine de surface du SARS-CoV-2, la protéine S, conçus pour bloquer la fixation et l'entrée du virus dans les cellules humaines.

Les résultats d'une analyse intermédiaire d'une étude clinique de phase I/III ayant évalué le casirivimab et l'imdevimab (association REGN-COV2) chez 275 patients non hospitalisés avec COVID-19 ont été publiés<sup>62</sup>. Dans cette étude, les patients ont été randomisés (1: 1: 1) pour recevoir un placebo ou deux doses de REGN-COV2 (2,4 g, soit 1200 mg chacun ou 8,0 g, soit 4000 mg chacun). Les critères de jugement principaux ont été la variation de la charge virale au jour 7 et le pourcentage de patients ayant au moins une visite médicale pour COVID-19 jusqu'au jour 29. Les différences de réduction de la charge de virale à J7 par rapport au placebo ont été de  $-0,25 \pm 0,18 \log_{10}$  copies/ml  $[-0,60 ; 0,10]$  dans le groupe 2,4 g, de  $-0,56 \pm 0,18 \log_{10}$  copies/ml  $[-0,91 ; -0,21]$  dans le groupe 8,0 g et de  $-0,41 \pm 0,15 \log_{10}$  copies/ml  $[-0,71 ; -0,10]$  pour l'ensemble des patients traités quel que soit le dosage. La différence n'a été significative que pour le dosage à 8,0 g. Le pourcentage de patients ayant eu au moins une visite médicale jusqu'à J29 a été de 3 % dans le groupe REGN-COV2 quel que soit le dosage versus 6 % dans le groupe placebo (différence NS).

En date du 21 novembre 2020, la FDA a octroyé une EUA au casirivimab + imdevimab dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg atteints d'une forme légère ou modérée d'une COVID-19 et ayant des résultats positifs du dépistage viral direct du SARS-CoV-2 et un risque élevé de forme sévère et/ou d'hospitalisation<sup>63</sup>. L'EUA comprend également l'utilisation chez les personnes âgées de 65 ans ou plus ou ayant des comorbidités. Le schéma posologique est une seule perfusion intraveineuse (IV) d'au moins 60 minutes de 1200 mg de casirivimab et de 1200 mg d'imdevimab administrés ensemble.

Selon la FDA<sup>63</sup>, cette EUA repose sur un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo chez 799 adultes non hospitalisés atteints d'une forme légère à modérée de COVID-19 (données non publiées). Parmi ces patients, 266 ont reçu une seule perfusion intraveineuse de 2400 mg de casirivimab et d'imdevimab (1200 mg chacun), 267 ont reçu 8000 mg de casirivimab et d'imdevimab (4000 mg chacun) et 266 ont reçu un placebo, dans les trois jours suivant l'obtention d'un test viral SARS-CoV-2 positif. La réduction de la charge virale à J7 (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe casirivimab et imdevimab que dans le groupe placebo. Pour les patients à haut risque de progression de la maladie, des hospitalisations et des admissions aux urgences sont

<sup>61</sup> FDA. Emergency Use Authorization (EUA) relatif au bamlanivimab et étésévimab. February 9, 2021. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0> [Consulté le 10/02/2021]

<sup>62</sup> D.M. Weinreich et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. NEJM. Published online December 18, 2020.

<sup>63</sup> FDA. Emergency Use Authorization (EUA) relatif au casirivimab et imdevimab. November 21, 2020. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19> [Consulté le 10/02/2021]

survenues chez 3 % des patients traités par casirivimab et imdevimab versus 9 % des patients ayant reçu le placebo. Les effets sur la charge virale et les hospitalisations étaient similaires pour les deux dosages.

A ce jour, les données préliminaires suggèrent un effet des anticorps monoclonaux sur la réduction de la charge virale avec un impact potentiel sur la réduction sur les hospitalisations ou les admissions aux urgences chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19 de forme légère à modérée et traités précocement (3 à 4 jours suivants le diagnostic). D'autres études cliniques de phase III sont nécessaires ou en cours pour confirmer l'intérêt des anticorps monoclonaux neutralisants.

L'EMA a annoncé sur son site avoir démarré une procédure d'examen (rolling review) de ces médicaments.

## Autres produits

### COLCHICINE

La colchicine est un alcaloïde extrait d'une plante, le colchique et appartient à la famille des « poisons du fuseau ». Ce médicament aux propriétés multiples agit principalement sur l'inflammation due à la présence de cristaux microscopiques dans les articulations (acide urique, calcium...). Il est utilisé notamment dans le traitement de la crise de goutte et en prévention des crises, de la chondrocalcinose, de certaines maladies rares (maladie périodique, maladie de Behçet), de la péricardite aiguë (inflammation du péricarde, la membrane qui enveloppe le cœur), en association aux traitements anti-inflammatoires.

Une étude québécoise (COLCORONA, article en pré-print)<sup>64</sup>, randomisée, en double-aveugle a évalué l'intérêt de la colchicine (5 mg x2/jour pendant 3 jours puis 0,5 mg/j jusqu'à J30) versus placebo dans le traitement ambulatoire de la COVID-19. Les patients inclus devaient avoir au moins 40 ans et avoir au moins un des facteurs de risque suivant : âge de 70 ans ou plus, obésité, diabète, hypertension artérielle non contrôlée, maladie respiratoire connue, insuffisance cardiaque connue, maladie coronarienne connue, fièvre à au moins 38,4°C au cours des 48 dernières heures, dyspnée, bicytopenie, pancytopenie ou hyperleucocytose faite de neutrophiles et de lymphocytes. Un total de 4488 patients a été inclus (n = 2235 patients dans le groupe colchicine, n = 2253 patients dans le groupe du placebo). Les patients ont été inclus en moyenne 5,3 jours après le début des symptômes de COVID-19. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère composite associant le décès ou l'hospitalisation à J30 (critère de jugement principal) : 4,7 % versus 5,8 % (OR = 0,79 [0,61 ; 1,03] ; NS) ; avec une incidence des décès de 0,2 % dans le groupe colchicine versus 0,4 % dans le groupe placebo (OR = 0,56 [0,19 ; 1,67]), des hospitalisations de 4,5 % versus 5,7 % (OR = 0,79 [0,60 ; 1,03]) et de la ventilation mécanique de 0,5% versus 0,9 % (OR = 0,53 [0,25 ; 1,10]). Une analyse en fonction de la positivité ou non de la RT-PCR de SARS-CoV-2 et par sous-groupe en fonction du sexe et des facteurs de risque était prévue, sans ajustement pour les comparaisons multiples. Cette analyse a suggéré un effet sur le critère composite (hospitalisation ou décès) : 4,6 % versus 6,0 % (OR = 0,75 [0,6 ; 0,99] ; p = 0,04) ; avec une incidence des décès de 0,2 % versus 0,4 % (OR = 0,56 [0,2 ; 1,7]), des hospitalisations de 4,5 % versus 5,9 % (OR = 0,75 [0,6 ; 0,99]) et de la ventilation mécanique de 0,5 % versus 1,0 % (OR = 0,5 [0,2 ; 1,1]). A noter que l'étude a été arrêtée

<sup>64</sup> Tardif JC et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19.

le 20 janvier 2021 en raison de difficultés logistiques, lorsque 75 % de l'effectif prévu était inclus et suivi jusqu'à J30.

A ce jour, la preuve d'efficacité de la colchicine dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

## IVERMECTINE

L'ivermectine est un antiparasitaire, dérivé des avermectines isolées à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis* qui agit par paralysie neuromusculaire de beaucoup nématodes et d'arthropodes, en modifiant le fonctionnement des canaux chlorure glutamate-dépendants, provoquant une hyperpolarisation des cellules neuro-musculaires. L'ivermectine interagit également avec d'autres canaux chlorure ligand-dépendants que celui faisant intervenir le neuromédiateur GABA (acide gamma-amino-butérique). Les mammifères ne possèdent pas de canaux chlorure glutamate-dépendants. Les avermectines n'ont qu'une faible affinité pour les autres canaux chlorure ligand-dépendants. Elles ne passent pas facilement la barrière hémato-encéphalique.

Le HCSP a pris position sur l'ivermectine dans son rapport du 23 juillet 2020<sup>65</sup>. Selon le HCSP : « plusieurs publications font état d'une activité antivirale de l'ivermectine *in vitro*, mais peu sont consacrées au SARS-CoV-2. Antiparasitaire avec une activité antivirale *in vitro* rapportée pour des virus à ARN tels que VIH, DENV (virus de la dengue), West Nile (virus du Nil occidental), elle agirait en inhibant spécifiquement le système Importine  $\alpha/\beta 1$  d'import nucléaire des protéines virales. Cependant, cette activité *in vitro* est observée à des concentrations bien plus élevées (IC50 de l'ordre du  $\mu\text{M}$  : 2,2 à 2,8) que les très faibles concentrations (nanomolaires) actives sur les nématodes obtenues en clinique après une dose de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$  et plus élevée que le pic plasmatique (40 nM) obtenu en clinique dans le traitement de l'onchocercose à la posologie de 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (APUD) et même plus élevé qu'avec une posologie très élevée (600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) avec Cmax de 105-119 ng/mL obtenue par modélisation PK/PD. Cependant, atteindre des doses plasmatiques, a fortiori pulmonaires suffisantes se révèle difficile. L'utilisation de cette molécule est non envisageable sans étude de phase I. Les données disponibles de la littérature ne permettent pas à l'heure actuelle de proposer cette molécule en dehors d'essais cliniques. »

A ce jour, la preuve d'efficacité de l'ivermectine dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

## VITAMINE D

La vitamine D regroupe plusieurs substances dont les deux plus courantes sont la vitamine D2 (ou ergocalciférol), produite par les végétaux, et la vitamine D3 (ou cholécalciférol), d'origine animale et produite par la peau sous l'action des rayons ultraviolets B. La vitamine D est essentielle au métabolisme du calcium et du phosphore. Elle augmente leur absorption dans l'intestin et diminue leur élimination dans l'urine, favorisant ainsi la minéralisation des os et des dents. La vitamine D3 est notamment indiqué dans le traitement et/ou la prophylaxie de la carence en vitamine D.

<sup>65</sup> HCSP. Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19. 23 juillet 2020.

A noter qu'au niveau international, le NICE a rendu une réponse rapide sur l'utilisation de la vitamine D dans la COVID-19 en prenant en compte une étude clinique pilote espagnole<sup>66</sup> ayant suggéré un intérêt sur la supplémentation en vitamine D chez 76 patients adultes hospitalisés pour COVID-19 en termes de réduction du taux d'admission en unité de soins intensifs (2 % versus 50 %,  $p < 0,001$ ). Le NICE souligne que l'étude avait beaucoup de facteurs confondants et des importantes limites méthodologiques (étude ouverte, pas de placebo utilisé dans le groupe contrôle), les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Le NICE ne recommande pas spécifiquement la supplémentation en vitamine D pour prévenir ou traiter une infection à COVID-19 en dehors d'un essai clinique, cependant le « NICE conseille que, conformément aux recommandations du gouvernement britannique, tout le monde devrait avoir un apport en vitamine D équivalent à une dose moyenne quotidienne de 10 µg (400 UI) pour protéger la santé osseuse et musculaire.

Par ailleurs, dans une étude clinique récente brésilienne<sup>67</sup> portant sur 240 patients hospitalisés pour une forme modérée à sévère de COVID-19 (120 patients dans le groupe vitamine D *versus* 120 patients dans le groupe placebo), l'administration d'une forte dose de vitamine D3 (200 000 UI) n'a pas été associée à une réduction significative de la durée de séjour hospitalier (durée médiane : 7,0 jours versus 7,0 jours, HR = 1,07 [0,82 ; 1,39] ; NS).

A ce jour, la preuve d'efficacité de la vitamine D dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

### PLASMA DE CONVALESCENTS (produit sanguin labile)

Une étude chinoise de phase III<sup>68</sup> a comparé le plasma de convalescents (n = 52) par rapport à un groupe contrôle (n = 52). Les résultats intermédiaires (103 patients inclus sur 200 prévus) n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes sur l'amélioration clinique dans les 28 jours. Il a été montré une activité antivirale du plasma de convalescent vis-à-vis du SARS-CoV-2, quelle que soit la gravité de la maladie. Cet effet reste à confirmer par d'autres essais de phase III de méthodologie rigoureuse.

Le 23 avril 2020, l'ANSM a publié une décision encadrant l'utilisation à titre exceptionnel et temporaire du plasma de personnes convalescentes en dehors des essais cliniques en cours, lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai n'est pas (ou plus) possible<sup>69</sup>.

L'utilisation du plasma de convalescents est recommandée (HCSP) lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai thérapeutique n'est pas possible, en particulier pour des raisons d'éloignement géographique, en retenant les mêmes indications que celles définies par les critères d'inclusion dans les

<sup>66</sup> Castillo M.E. et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 203 (2020) 105751.

<sup>67</sup> Murai I.H. et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online February 17, 2021.

<sup>68</sup> Ling Li et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 : A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online June 3, 2020.

<sup>69</sup> Point d'information COVID-19 : L'ANSM encadre le recours possible à l'utilisation de plasma de personnes convalescentes pour des patients ne pouvant être inclus dans les essais cliniques. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-L-ANSM-encadre-le-recours-possible-a-l-utilisation-de-plasma-de-personnes-convalescentes-pour-des-patients-ne-pouvant-etre-inclus-dans-les-essais-cliniques-Point-d-information>.



essais thérapeutiques en cours en France c'est-à-dire les formes modérées ou sévères de COVID-19, sur décision médicale collégiale au niveau de l'unité de soins où le patient est pris en charge<sup>70</sup>.

A noter que le 23 août 2020<sup>71</sup>, la FDA (Etats-Unis) a émis une *Emergency Use Authorization* (EUA) expérimentale pour le plasma de convalescents dans le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés, sur la base des preuves scientifiques disponibles.

Une étude indienne de phase II<sup>72</sup> randomisée, ouverte a comparé le plasma de convalescents (deux doses de 200 mL à 24 heures d'intervalle) (n = 235) et soins standards par rapport aux soins standards seuls (n = 229) chez des patient hospitalisés et atteints d'une forme sévère de la COVID-19, selon la définition de l'OMS. Cent soixante et un (64%) des plasmas administrés avaient un titre d'anticorps neutralisants supérieur à 1/20ème (titre médian 1/40ème ; espace interquartile [EIQ] de 1/30ème à 1/80ème). Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal composite, défini par la progression vers une forme grave (rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 100 mm Hg) ou le décès : 19% versus 18% (RR = 1,04 ; IC95% = [0,7 ; 1,5] ; NS). Aucune différence n'a été observée sur chacune des composantes du critère principal, la mortalité (14,5% versus 13,5%, RR = 1,08 ; IC95% = [0,7 ; 1,7] ; NS), ou la progression vers la forme grave (7,2% versus 7,4%, RR = 0,97 ; IC95% = [0,5 ; 1,9] ; NS).

Plus récemment, les résultats d'une étude randomisée, double-aveugle, du plasma de convalescent versus placebo, réalisée en Argentine ont été publiés<sup>73</sup>. Les patients devaient être âgés de 75 ans ou plus, avec ou sans comorbidité ou de 65 à 74 ans avec au moins une comorbidité (HTA traitée, diabète traité, obésité, insuffisance rénale chronique, maladie cardiovasculaire, BPCO). Les patients inclus recevaient, au plus 72 heures après le début des symptômes, soit 250 mL de plasma de convalescence avec un titre d'IgG contre la protéine S du SARS-CoV-2 supérieur au 1/1000ème soit 250 mL de sérum physiologique. Un total de 160 patients a été inclus dans l'essai et randomisés selon un ratio 1:1. Une atteinte respiratoire sévère (critère de jugement principal) est apparue chez 13 (16 %) patients du groupe plasma versus 25 (31 %) patients du groupe placebo (RR = 0,52 [0,29 ; 0,94] ; p = 0,03). D'un point de vue strictement exploratoire, cet effet n'a été constaté que chez les patients ayant reçu du plasma avec un titre d'IgG spécifiques supérieur ou égal au 1/3200ème. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les critères de jugement secondaires, notamment le nombre de décès : 2 % versus 5 % (RR = 0,50 [0,1 ; 2,6] ; NS). L'étude a été arrêtée de façon prématurée, après inclusion de 76 % de l'échantillon prévu, en raison d'une diminution importante du taux d'attaque de la COVID-19 dans la province de Buenos Aires.

A ce jour, les preuves d'efficacité du plasma de convalescents dans le traitement de la COVID-19 sont contradictoires. Des études de phase III contrôlées, randomisées sont nécessaires pour valider l'intérêt de cette stratégie. Le groupe de travail de l'EuNetHTA recommande la poursuite des études cliniques évaluant le plasma de convalescents<sup>74</sup>.

<sup>70</sup> HCSP. Avis relatif à l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19. 27 avril 2020.

<sup>71</sup> Site FDA : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-convalescent-plasma-potential-promising-covid-19-treatment> [Consulté le 17/09/2020].

<sup>72</sup> Agarwal A et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020.

<sup>73</sup> Libster R et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *NEJM*. Published online January 6, 2021.

<sup>74</sup> EUneHTA Joint Action 3 WP4. "Rolling Collaborative Review" of Covid-19 treatments. CONVALESCENT PLASMA THERAPY FOR THE TREATMENT OF COVID-19. Disponible sur : <https://eunetha.eu/rcr01-rcrx/>.

Enfin, d'autres médicaments sont à l'étude tels que des anticorps monoclonaux (baricitinib<sup>75</sup>, sarilumab<sup>76</sup>, gimsilumab ...), l'interféron-β1a en inhalation, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluvoxamine, fluoxétine, ...) et la corticothérapie inhalée (budésonide) sans données robustes à ce stade<sup>77,78</sup>.

---

<sup>75</sup> FDA. Emergency Use Authorization (EUA) relatif au baricitinib en association au remdesivir. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19> [Consulté le 23/11/2020].

<sup>76</sup> Communiqué de presse. Covid-19 : Échec confirmé pour le Kevzara de Sanofi et Regeneron. Disponible sur : <https://www.industriapharma.fr/covid-19-echec-confirme-pour-le-kevzara-de-sanofi-et-regeneron,112734>

<sup>77</sup> RCR01-RCR15 Covid-19 Rolling Collaborative Review – Third round of reviews now available. Disponible sur : <https://eunetha.eu/rcr01-rcrxx/> [Consulté le 20/10/2020].

<sup>78</sup> Kherabi Y. et al. COVID-19 : LES THERAPEUTIQUES. RFI Revue Francophone d'Infectiologie – 2021 – Volume 1.