
AVIS

relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab)

28 janvier 2021

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé par courriel daté du 27 octobre 2020 [annexe 1].

La DGS souhaite obtenir une actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des patients atteints de Covid-19 à partir des travaux publiés depuis le rapport du 13 juillet 2020.

Le présent avis constitue une deuxième partie de la réponse à cette saisine et porte sur le traitement de support dit standard of care (SOC) ainsi que sur les thérapeutiques spécifiques n'ayant pas été abordées dans la première partie [1], consacrée à l'hydroxychloroquine, au remdésivir et au tocilizumab).

Dans le contexte de la pandémie de Covid-19, le HCSP a réactivé le groupe de travail (GT) « grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes ». Le sous-groupe travaillant plus particulièrement sur les aspects thérapeutiques du Covid-19 [annexe 2] s'est réuni à plusieurs reprises afin d'élaborer le présent avis.

❖ Situation épidémiologique

Après une forte décroissance de l'épidémie observée en France entre les semaines 45 et 49 de 2020, la situation a été ensuite marquée par une évolution préoccupante en termes de circulation du SARS-CoV-2 sur le territoire national.

En effet, les indicateurs se sont maintenus à un niveau élevé et on notait en semaine 2020/53 :

- une nette augmentation du nombre de cas confirmés,
- une diminution de l'activité de dépistage, notamment parmi les personnes asymptomatiques,
- un maintien à un niveau élevé des hospitalisations et des admissions en service de réanimation.

De plus au 14 janvier 2021, 91 cas d'infection par le variant VOC 202012/01 (identifié au Royaume-Uni) et quatre cas d'infection par le variant 501.V2 (identifié en Afrique du Sud) avaient été confirmés en France métropolitaine.

La surveillance de ces nouveaux variants par le CNR des virus des infections respiratoires se renforce. Il est hautement probable que la diffusion de ces variants sur le territoire national soit actuellement sous-estimée, et l'identification de cas de variant VOC 202012/01 sans lien direct avec le Royaume-Uni témoigne d'un début de transmission communautaire autochtone (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-7-janvier-2021>).

Au 12 janvier 2021

91 022 306 personnes ont été infectées par le SARS-CoV-2 dans le monde dont 1 948 236 sont décédées.

En France, 2 806 590 cas de covid-19 ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 68 802 décès. Actuellement 24 737 personnes sont hospitalisées pour covid-19 dont 2 688 patients en réanimation.

❖ Contexte

Depuis la diffusion du SARS-CoV-2 hors de Chine début 2020 et la déclaration de la pandémie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) le 11 mars 2020, les recherches relatives à la prise en charge thérapeutique du Covid-19 se sont développées et un grand nombre d'essais cliniques ont été menés.

Table des matières

1. Traitements spécifiques (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab)	5
1.1 Immunothérapie	5
1.1.1 Plasma de convalescent	5
1.1.2 Anticorps monoclonaux ou polyclonaux neutralisants	14
1.1.3 Immunoglobulines polyvalentes	23
1.1.4 Immunomodulateurs	23
1.2 Médicaments repositionnés	28
1.2.1 Lopinavir/ritonavir	28
1.2.2 Ivermectine	28
1.2.3 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)	29
1.2.4 Statines	30
1.3 Cellules mésenchymateuses	31
2. Traitement de support « standard of care » (SOC)	33
2.1 Oxygénothérapie	33
2.1.1 Définitions	33
2.1.2 Indications	33
2.1.3 Surveillance	33
2.1.4 Positionnement	34
2.1.5 Quelle place pour l'oxygénothérapie à la sortie de l'hospitalisation ?	34
2.1.6 Oxygénothérapie à la phase aiguë au domicile	35
2.2 Antalgiques	35
2.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	35
2.4 Prévention du risque thrombotique	36
2.4.1 Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) associé au SARS-CoV-2	36
2.4.2 Autres indications des anticoagulants	38
2.5 Anti-infectieux	39
2.5.1 Co-infections	39
2.6 Corticoïdes en unités de médecine	40
2.7 Traitements adjuvants	41
2.8 Soins de réanimation	41
2.9 Soins palliatifs	41
2.10 Particularités du traitement selon l'âge	42

2.10.1	Personnes âgées	42
2.10.2	Population pédiatrique.....	42
3.	Recommandations issues de Sociétés savantes et d'autres organismes.	43
4.	Le HCSP recommande	45

1. Traitements spécifiques (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab)

1.1 Immunothérapie

1.1.1 Plasma de convalescent

Essais randomisés pris en compte depuis le rapport du 23 juillet 2020

L'efficacité et l'utilité de la transfusion de plasma de convalescents pour le traitement des patients atteints de Covid-19 ont été évaluées par 5 essais randomisés supplémentaires, après celui de Li et al [2] déjà pris en compte (cf. tableau 1). Deux de ces essais n'ont pas été pris en compte en raison de défauts méthodologiques importants et d'un défaut de puissance lié au faible nombre de patients inclus [3,4]. Sur les 4 essais pris en compte, un est de niveau de preuve fort [5], deux sont de niveau de preuve intermédiaire [2,6] et un de niveau de preuve faible [7].

L'essai randomisé multicentrique ouvert conduit en Chine entre le 14 février et le 1er avril 2020 a inclus 103 patients atteints de forme grave de Covid-19 [2]. Il était prévu d'inclure 200 patients mais l'essai a été arrêté faute de recrutement en raison de la fin de l'épidémie. Dans le bras intervention, le plasma de convalescents avait un titre d'anticorps neutralisants anti-S-RBD au moins égal à 640 et a été administré à raison d'une poche de 200 à 300 ml, soit 4 à 13 mL/kg. Dans le bras témoin, les patients recevaient une prise en charge thérapeutique standard. Le délai médian entre les premiers symptômes de Covid-19 et la randomisation était de 27 jours et 30 jours dans les bras intervention et témoin respectivement. Le critère de jugement principal était l'amélioration clinique à J28, définie par la sortie du patient vivant de l'hôpital ou l'amélioration de 2 points sur une échelle de gravité qui en compte 6 (1 = sortie, 6 = décès). Ce résultat a été observé chez 51,9 % des 52 patients du bras intervention contre 43,1 % des 51 patients du bras témoin (différence 8,8 % [IC 95 % -10,4 % à 28,0 %]; HR, 1.40 [IC 95 % 0,79 à 2,49]; P = 0,26). Dans une analyse en sous-groupes de gravité (critère de stratification de randomisation), l'évolution était plus favorable chez les patients ayant reçu du plasma de convalescents lorsqu'ils étaient atteints d'une forme grave n'engageant pas le pronostic vital (91 % vs 68 %, HR 2.15 [IC 95% 1.07 à 4.3] p=0.03), alors qu'aucun bénéfice n'était enregistré dans le sous-groupe des patients ayant une forme engageant le pronostic vital. Il n'a pas été observé de différence de mortalité à 28 jours entre les 2 groupes (15,7% vs 24,0 %; OR, 0,65 [IC 95 %, 0,29 à 1,46]; P =0,30). Deux patients ont présenté des effets indésirables dans les heures suivant la transfusion de plasma, frissons et éruption cutanée dans les 2 heures suivant la transfusion pour l'un, aggravation de dyspnée et cyanose dans les 6 heures suivant la transfusion pour l'autre. Dans les 2 cas, les effets se sont améliorés après administration de dexaméthasone.

L'essai randomisé multicentrique ouvert conduit en Inde entre le 22 avril et le 14 juillet 2020 a inclus 464 patients atteints de forme modérée de Covid-19 [6]. Dans le bras intervention, le plasma de convalescents a été administré à raison de 2 poches de 200 mL transfusées à 24 heures d'intervalle. La détection et le titrage des anticorps neutralisants n'ont pas été réalisés sur le plasma avant administration. Dans le bras témoin, les patients recevaient une prise en charge thérapeutique standard. Le délai médian entre les premiers symptômes de Covid-19 et la randomisation était de 8 jours. Le critère de jugement principal était un critère composite combinant la progression clinique vers une forme grave de la maladie (PaO₂/FiO₂ <100 mmHg) ou le décès dans les 28 jours. Ce critère a été observé chez 44 patients (19 %) ayant reçu du plasma de convalescents et 41 patients (18 %) sous traitement standard (RR 1,04 [IC95 % 0,71 à 1,54]).

L'essai randomisé multicentrique ouvert conduit aux Pays-Bas à partir du 8 avril 2020 a inclus 86 patients atteints de forme modérée de Covid-19 [7] ; 426 patients auraient dû être inclus mais l'essai a été interrompu en accord avec le comité indépendant de

surveillance de l'essai en raison d'un défaut de recrutement dû à la régression de l'épidémie. Dans le bras intervention, le plasma de convalescents a été administré à raison d'une poche de 300 mL. Dans le bras témoin, les patients recevaient une prise en charge thérapeutique standard. Le délai médian entre les premiers symptômes de Covid-19 et la randomisation était de 10 jours. Le critère de jugement principal était la mortalité à 60 jours. Ce critère a été observé chez 6 patients (14 %) ayant reçu du plasma de convalescents et 11 patients (26 %) sous traitement standard (aOR 0,95; [IC95 % 0,2 à 4,7], P = 0,95).

L'essai randomisé multicentrique en double aveugle contre placebo conduit en Argentine entre le 28 mai et le 27 août 2020 a inclus 333 patients atteints de forme modérée de Covid-19 [5]. Dans le bras intervention, le plasma de convalescents a été administré à raison d'une poche d'un volume médian de 500 mL. Le titre médian d'anticorps anti-SARS-CoV-2 contenu dans le plasma de convalescents était de 1:3200. Dans le bras témoin, les patients recevaient une perfusion de sérum physiologique. Le délai médian entre les premiers symptômes de Covid-19 et la randomisation était de 8 jours. Le critère de jugement principal était l'état clinique à J30 évalué par une échelle ordinale à 6 classes (1 = décès, 6 = sorti guéri de l'hôpital). Il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur le critère de jugement principal. Le taux de décès à J30 était identique dans les 2 groupes (11 %).

A l'exception de l'étude randomisée en double aveugle contre placebo [5], ces études ont des limites : défaut de puissance, délais inégaux, parfois longs, entre le début des signes cliniques de Covid-19 et l'administration des unités de plasma, incertitude sur le titre d'anticorps neutralisants pour certaines [6]. En attendant les résultats des essais encore en cours ou à venir, de méthodologie plus rigoureuse et ayant une puissance suffisante, ces études, en particulier celle conduite en Argentine [5], n'apportent pas d'arguments nouveaux en faveur de l'efficacité du plasma de convalescents.

Début janvier 2021, un nouvel essai randomisé contre placebo a montré que l'administration de plasma de convalescents contenant un titre élevé d'anticorps anti-SARS-CoV-2 est associée à une réduction du risque de maladie respiratoire grave dans les 15 jours chez des personnes âgées avec comorbidité ayant une forme bénigne de covid-19 traitée précocement (cf. tableau) [8].

Cette notion du lien entre un titre élevé d'anticorps anti-SARS-CoV-2 dans le plasma de convalescents et son efficacité a été retrouvée dans une étude observationnelle rétrospective portant sur 3082 patients : la taux de décès dans les 30 jours suivant l'administration de plasma de convalescents était de 22,3 % dans le groupe des 515 patients ayant reçu du plasma de convalescents avec un titre élevé d'anticorps, 27% chez les 2006 patients ayant reçu du plasma de convalescents avec un titre intermédiaire d'anticorps et 29,6% chez les 561 patients ayant reçu du plasma de convalescents avec un titre faible d'anticorps [9].

Chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B

La seule étude disponible chez ce type de patients est une étude de preuve de concept, non comparative, conduite chez 17 patients présentant, dans le cadre d'une déplétion profonde en lymphocytes B secondaire à un traitement par rituximab pour 15 d'entre eux, une forme prolongée de Covid-19 avec des manifestations cliniques et une virémie (présence d'ARN SARS-CoV-2) persistantes et une sérologie SARS-CoV-2 négative [10]. Les patients ont reçu 4 poches de plasma de convalescents (2 poches de 200-220 ml à 24 heures d'intervalle). En post-transfusionnel, une amélioration clinique a été observée en 48 heures et une diminution du syndrome inflammatoire en une semaine chez tous les patients sauf un qui était sous ventilation mécanique pour une forme grave de Covid-19 et est décédé de pneumonie bactérienne. Aucun effet indésirable n'a été observé. L'ARN de

SARS-CoV-2 est devenu indétectable en 7 à 14 jours chez les 9 patients qui ont eu une surveillance de ce marqueur.

En dépit des limites méthodologiques de cette étude, les résultats suggèrent que l'indication d'une transfusion de plasma de convalescents pourrait se discuter, dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, chez des patients lymphopéniques B présentant une forme prolongée de Covid-19 et ne développant pas de réponse immunitaire humorale vis-à-vis de SARS-CoV-2.

Tableau 1 : essais plasma thérapeutique

	Design et schéma d'administration du PC	Population étudiée	Groupes comparés et nombre de sujets	Critère de jugement principal	Principaux résultats	Commentaires	Gradation groupe Méthodologie
Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 A Randomized Clinical Trial Li https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044	Essai randomisé ouvert multicentrique en Chine; stratification sur la gravité 4-13 ml/kg de PC administré en une transfusion	Adultes hospitalisés pour Covid-19 confirmé par PCR, graves (détresse respiratoire) ou avec pronostic vital engagé (VM, choc, défaillance d'organe nécessitant une prise en charge en réanimation) Recrutement entre 14/2 et 1/4 2020 Age médian 70 ans Durée médiane des symptômes avant randomisation : 27 j PC, 30 j SOC	SOC + PC, n = 52 SOC, n = 51 Nombre de sujets prévus : 200 Essai interrompu en raison de la fin de l'épidémie	Amélioration clinique sous 28 jours, selon un critère composite : - sortie de l'hôpital en vie ou - amélioration de 2 points sur une échelle clinique à 6 points (allant de 1 = sortie à 6 = décès)	CJP atteint chez - 27 pts (52%) avec PC - 22 pts (43%) avec SOC (Δ 8,8% [IC95% -10,4% à 28.0 %]; HR 1,40 [IC95 % 0,79 à 2,49]; P = 0,26)	Amélioration clinique sous 28 jours chez les patients avec forme grave de covid-19 - 91 % (21/23) avec PC - 68 % (15/22) avec SOC (HR 2,15 [IC95 % 1,07 à 4,3]; P = 0,03) Amélioration clinique sous 28 jours si pronostic vital engagé - 21 % (6/29) avec PC - 24 % (7/29) avec SOC (HR 0,88 [IC95% 0,3 à 2,63]; P = 0,3) Défaut de puissance	Intermédiaire

Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial) Agarwal http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3939	Essai randomisé ouvert multicentrique de phase II en Inde 2 poches de 200 ml de PC administrées à 24 heures d'intervalle	Adultes hospitalisés pour Covid-19 de gravité modérée (rapport PaO₂/FiO₂ compris entre 200 et 300 mm Hg ou FR > 24/min et SaO₂ ≤ 93 % en air ambiant) Recrutement entre 22/4 et 14/7 2020 Age médian 52 ans Durée médiane des symptômes avant randomisation : 8 jours	SOC + PC, n = 235 SOC, n = 229	Critère composite: - progression vers maladie grave (PaO₂/FiO₂ <100 mmHg) ou - décès toutes causes à J28 post randomisation	CJP atteint chez - 44 pts (19 %) avec PC - 41pts (18 %) avec SOC (RR 1,04 [IC95 % 0,71-1,54])	La détection et le titrage des anticorps neutralisants n'ont pas été réalisés sur le PC avant administration Co-médications (équilibre entre les 2 bras) : - HCQ 68 % - héparine 75 % - méthylprednisolone 51 %	Intermédiaire
---	---	---	--	--	---	---	----------------------

Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial Balcells https://doi.org/10.1101/2020.09.17.20196212 (medRxiv)	Essai randomisé ouvert monocentrique au Chili 2 poches de 200 ml de PC administrées à 24 heures d'intervalle	Adultes hospitalisés moins de 7 jours après premiers symptômes de Covid-19 confirmé par PCR, non ventilés, avec des facteurs de risque d'aggravation Recrutement entre 10/5 et 18/7/2020 Age moyen 66 ans Durée médiane des symptômes avant randomisation : 6 jours	SOC + PC immédiat (PCi), n = 28 SOC + PC différé si aggravation clinique (PCd), n = 30 13 patients (43 %) du groupe PC ont reçu du PC en raison d'une aggravation clinique	Aggravation clinique, selon un critère composite : - mise sous ventilation mécanique - ou - hospitalisation > 14 jours - ou - décès	CJP atteint chez - 9 pts (32 %) avec PCi - 10 pts (33 %) avec PCd (OR 0,95 [IC95 % 0,32-2,84])	La détection et le titrage des anticorps neutralisants n'ont pas été réalisés sur le PC avant administration Pas de différence sur les critères de jugement secondaires et comparaisons non pertinentes pour juger de l'effet du plasma EI post-transfusionnel non grave chez 2 patients Défaut de puissance	A rejeter
--	---	---	---	---	--	--	------------------

Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial Avendano-Sola https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444; (medRxiv)	Essai randomisé ouvert multicentrique en Espagne 1 administration unique de 250-300 ml de PC	Adultes hospitalisés, moins de 12 jours après premiers symptômes de Covid-19 confirmé par PCR, non ventilés, avec des signes radiologiques de pneumonie ou une SpO2 ≤ 94 % en air ambiant Recrutement entre 4/4 et 10/7 2020 Age médian 59 ans Durée médiane des symptômes avant randomisation : 8 jours	SOC + PC, n = 38 SOC, n = 43 Nombre de sujets prévus : 278 Essai interrompu en raison d'un défaut de recrutement	Progression clinique à J15 en catégorie 5, 6 ou 7 d'une échelle ordinale à 7 classes (1 = non hospitalisé, 7 = décès)	CJP atteint chez - 0/38 pts avec PC - 6 pts (14 %) avec SOC (P = 0,57)	Pas de différence sur les critères de jugement secondaires Pas de différence entre les 2 groupes sur la fréquence des EI Défaut de puissance et absence de prise en compte des différences; changement non justifié de l'analyse du critère principal	A rejeter
Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial Gharbharan https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857; (medRxiv)	Essai randomisé ouvert multicentrique aux Pays-Bas 1 administration unique de 300 ml de PC	Adultes hospitalisés, avec Covid-19 confirmé par PCR, non ventilés Recrutement à partir du 8/4/2020 (date de fin non précisée) Age médian 63 ans Durée médiane des symptômes avant randomisation : 10 jours	SOC + PC, n = 43 SOC, n = 43 Nombre de sujets prévus : 426 Essai interrompu en raison d'un défaut de recrutement	Mortalité à 60 jours	CJP atteint chez - 6/43 pts (14 %) avec PC - 11/43 pts (26 %) avec SOC (aOR 0,95; [IC95 % 0,2-4,7], P = 0,95)	Pas de différence sur les critères de jugement seconfaire Pas de différence entre les 2 groupes sur la fréquence des EI. Pas d'EIG Le jour de l'inclusion, 80 % des patients avaient une sérologie positive pour SARS-CoV-2	Faible

A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia Simonovich https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031304?query=RP	Essai randomisé en double aveugle vs placebo multicentrique en Argentine 1 administration unique de PC (volume médian 500 mL)	Adultes hospitalisés avec Covid-19 confirmé par PCR, non ventilés, avec des signes radiologiques de pneumonie et au moins un des critères suivants : SpO2 ≤ 94 % en air ambiant, PaO2/FiO2 <300 mmHg, ou SOFA augmenté d'au moins 2 points par rapport à l'admission Recrutement entre 28/5 et 27/8 2020 Age médian 62 ans Durée médiane des symptômes avant randomisation : 8 jours	PC, n = 228 PCB, n = 105 SOC autorisé et de même nature dans les 2 groupes	Etat clinique à J30 évalué par une échelle ordinale à 6 classes (1 = décès, 6 = sorti guéri de l'hôpital)	Pas de différence entre les 2 groupes sur le CJP : - OR 0,83; [IC 95 % 0,52-1,35; P = 0,46 - aOR 0,92; [IC 95 % 0,59-1,42; P = 0,70	Mortalité à J30 - 11,0 % avec PC - 11,4 % avec PCB, NS Pas de différence entre les 2 groupes sur la fréquence des EI et EIG. Le PC transfusé avait un titre médian d'anticorps anti-SARS-CoV-2 de 1:3200 (IQR 1:800 - 1:3200)	fort
---	--	---	--	--	--	--	-------------

Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults Libster NEJM. DOI: 10.1056/NEJMo a2033700	Essai randomisé en double aveugle vs placebo multicentrique en Argentine Une administration unique de PC (250 mL) riche en anticorps (titre > 1000)	Adultes de plus de 75 ans ou entre 65 et 74 ans avec au moins une comorbidité hospitalisés avec Covid-19 confirmé par PCR, évoluant depuis moins de 48 heures, sans signes respiratoires de gravité Recrutement entre 4/6 et 25/10 2020 Age moyen 77 ans	PC, n = 80 PCB, n = 80 Pas de traitement spécifique associé Essai interrompu en raison d'un défaut de recrutement (il était prévu d'inclure 210 patients)	Maladie respiratoire grave (fréquence respiratoire ≥ 30 /min ou $SaO_2 < 93\%$) survenant entre 12 h après la transfusion et J15	CJP atteint chez - 13/80 pts (16 %) avec PC - 25/80 pts (31 %) avec PCB (RR 0,52 - IC95 % 0,29 à 0,94, P = 0,03) Effet plus important en analyse en ITT modifiée par l'exclusion de 6 patients ayant développé le CJP avant d'avoir reçu le PC ou le PCB : (RR 0,40 - IC95 % 0,20 à 0,81)	L'administration de PC est associée à une réduction de risque de maladie respiratoire grave dans les 15 jours chez des personnes âgées avec comorbidité ayant une forme bénigne de covid-19 traitée précocement Pas d'EIG (mais description succincte des EI).	Intermédiaire
--	---	--	--	--	--	---	---------------

Abbreviations : CPJ : critère de jugement principal ; EI : effet indésirable

1.1.2 Anticorps monoclonaux ou polyclonaux neutralisants

a) Rappel sur les principes d'action des anticorps monoclonaux ou polyclonaux neutralisants

De nombreuses études in vitro ont identifié et caractérisé des panels d'anticorps (Ac) monoclonaux humains neutralisant potentiellement l'infectiosité du virus SARS-CoV-2. Ces Ac neutralisants ont été obtenus à partir de lymphocytes B de patients convalescents ou guéris. Une base mondiale de suivi de développement de ces anticorps monoclonaux à visée thérapeutique et préventive a été créée [11].

Ces Ac thérapeutiques ciblent la glycoprotéine de surface S du SARS-CoV-2. L'entrée du virus dans la cellule hôte induit un changement conformationnel de la protéine S qui est clivée en sous-unité S1 qui porte le domaine de fixation au récepteur cellulaire (Receptor Binding protein ; RBD) et la sous-unité S2 qui assure la fusion de la membrane virale par interaction avec le récepteur cellulaire qu'est l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE) [12–14]. Compte tenu de l'émergence de variants du SARS-CoV-2 dont les mutations au niveau de *receptor-binding domain* (RBD) (avis du 14 janvier 2021 du HCSP en cours de publication) sont responsables d'une affinité plus forte à l'ACE, les interrogations concernant leur impact sur la séroneutralisation, en particulier une moindre efficacité des anticorps monoclonaux (ACMC) neutralisants [15] sont posées.

En pratique clinique, l'ACMC LyCoV555 et la combinaison REGN-COV2 ont fait l'objet de publications scientifiques. D'autres ACMC font l'objet d'essais en cours [16].

b) Résultats des études randomisées contre placebo pour l'ACMC Ly-CoV555 et Ly CoV016

Il s'agit d'une étude de phase 2 randomisée, en double aveugle contre placebo, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ACMC Ly-CoV555 chez des patients présentant une forme légère à modérée de Covid-19 [16]. L'ACMC Ly CoV555 présente une haute affinité pour le domaine RBD de S1. Le critère principal est l'évaluation de réduction de la charge virale SARS-CoV-2 après administration d'une injection de Ly CoV555 à la dose de 700mg, 2800 mg, 7000mg dans les bras traités versus placebo dans un délai médian de 4 jours après le début des signes de covid-19 (tableau 2). En analyse finale, à J11 (± 4 J) après le diagnostic virologique, la réduction de la charge virale est plus importante dans le groupe de patients traités par Ly CoV555 à la dose de 2800 mg que dans le groupe placebo (- 0,53). Cependant, en poolant les résultats observés dans le groupe traité, quelle que soit la dose d'ACMC administrée, il n'y pas de différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo. Tout au plus, on observe une réduction plus rapide de la charge virale, à partir de J3 après l'administration de l'ACMC à la dose de 2800 mg, par rapport au groupe de patients traités par 700 et 7000 mg et par rapport au groupe placebo (- 0,85). A J29, la fréquence d'hospitalisation était de 1,6 % dans le groupe LY CoV555 quelle que soit la dose administrée et de 6,3 % dans le groupe placebo.

Une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle contre placebo (NCT04497987) est en cours pour la prévention de l'infection chez les résidents et les personnels d'Ehpad.

Au total, il semble que l'administration de l'ACMC Ly CoV555 à la dose de 2800 mg chez des personnes présentant une forme peu sévère de Covid-19 contribue à une clearance virale plus rapide que dans le groupe placebo et principalement dans les premiers jours après l'administration du produit (activité neutralisante rapide des ACMC). Cependant, les faibles différences observées dans la clearance du virus ne permettent pas de conclure s'il s'agit de l'élimination naturelle du SARS-CoV-2 ou de variations d'échantillonnage.

Les premiers résultats de phase 2 ont contribué au dépôt par le laboratoire (Lilly) d'une demande de procédure en urgence d'autorisation (*Emergency Use Authorization*) par la FDA pour le LY-CoV555 pour le traitement des patients à risque. L'essai Activ3 évaluant l'efficacité du LY-CoV555, en association avec le remdésivir a été suspendu pour des raisons de sécurité (<https://www.industriepharmas.fr/covid-19-lilly-suspend-un-essai-clinique-evaluant-son-anticorps-monoclonal-ly-cov555-avec-le-remdesivir,113659>).

Une publication plus complète a inclus un bras associant au bamlanivirab l'etesevimbab (LY3832479 ou LY-CoV016) comparés aux autres groupes monothérapie et au placebo [17].

L'étude concerne des patients adultes non hospitalisés, d'âge moyen de 44,7 ans atteint de Covid-19 de gravité légère à modérée, confirmée virologiquement (Ag+ ou PCR+ dans les 3 jours). 577 patients ont été randomisés et ont reçu : bamlanivirab : 700 mg (n=104), 2800 mg (n=109), 7000 mg (n=104), association bamlanivirab + etesevimbab (n=114), placebo (n=161). Le critère principal était la variation de la charge virale à J11 $\pm$ 4 jours (PCR quantitative, sur prélèvements nasopharyngés). Les critères secondaires comportaient la tolérance (importance des symptômes évalué par un questionnaire (score de 0 à 24)) ; un critère clinique composite « passage aux urgences ou hospitalisation » a été utilisé.

Les réductions de la charge virale observées à 11 jours sont les suivantes : - 3,72 (pour la dose 700 mg); - 4,08 (2800 mg) ; - 3,49 (7000 mg) en monothérapie et ; - 4,37 pour l'association bamlanivirab l'etesevimbab et -3,80 pour le placebo. Aucune différence statistiquement significative vs placebo n'est observée pour les groupes monothérapie. La seule différence significative est observée entre le groupe associant bamlanivirab et etesevimbab vs placebo : - 0,57, IC95 % -1,00 à -0,14.

Parmi les 84 critères secondaires, 10 étaient statistiquement significatifs (pas d'ajustement du risque alpha) ;

Pour le critère principal : la variation de la charge virale observée à 29 jours entre groupe 2800 mg et placebo (-9,50 IC95 % -16,32 à -2,68) et entre association et placebo (-17,91 IC95 % -25,25 à -10,58) n'est pas significative.

Pour le critère composite : la réduction du passage aux urgences ou d'hospitalisation n'était statistiquement significative que pour le groupe associant bamlanivirab et etesevimbab : - 4,9 (IC95%, -8,9% à -0,8% ; p = 0,49¹).

c) La combinaison REGN-COV2

La combinaison REGN-COV2 associe 2 APMC, le casirivimab (REGN10933) et l'imdevimab (REGN10987), qui ciblent plusieurs épitopes non chevauchants de RBD. L'efficacité de REGN-COV2 a été déterminée à partir d'un essai clinique multicentrique (phase 2-3) randomisé en double aveugle contre placebo chez des adultes de 18 ans et plus présentant une forme clinique non hospitalisée de Covid-19. Les patients randomisés 1 :1 :1 recevaient soit 1 dose de 2800 mg de la combinaison REGN-COV2 (1400 mg de chaque APMC), soit 8000 mg de la combinaison (4000 mg de chaque APMC), soit un placebo. Alors que les critères d'inclusion des patients étaient définis par la détection du génome de SARS-CoV-2 par prélèvement naso-pharyngé dans un délai inférieur à 72 heures avant la randomisation et le début des signes cliniques inférieur à 7 jours avant la randomisation, l'administration de la combinaison REGN-COV2 par

¹ Actualisation du 8 février 2021

rapport au début de la symptomatologie n'est pas précisée. Les données préliminaires observées chez les 275 premiers patients inclus sont présentées [18] (tableau 2). Les critères de jugement étaient la réduction de la charge virale à J7 après l'administration du traitement par perfusion IV et selon le statut sérologique (les Ac anti SARS-CoV-2 ayant été détectés par technique immunoenzymatique dans les 72 heures à 7 jours après la randomisation : sérologie réalisée chez 228/275 patients). Lors de l'inclusion, la charge virale était plus élevée chez les patients sans Ac anti SARS-CoV2 (valeur médiane : 7,18 Log₁₀ copies/mL : 5,88 ; 7,85) que chez ceux chez qui les Ac anti SARS-CoV-2 ont été détectés (valeur médiane : 3,49 Log₁₀ copies/mL : 2,55 ; 4,52). A J7, la moyenne de la diminution de la charge virale était de -1,74 (-1,95 ; -1,53 dans le groupe traité (N=182) et -1,34 (-1,6 ; -1,08) dans le groupe placebo (N=93). A la dose de 2800 mg de REGN-COV2 vs placebo, la réduction était de -0,25 (-0,6 ; 0,10) (analyse multivariée) ; la clearance virale était la plus importante chez les personnes dont la charge initiale était supérieure à 7 Log₁₀ copies/mL (réduction de - 1,03 (-1,75 ; 0,31)) et chez les patients sans Ac anti SARS-CoV-2 (réduction de - 0,52 (-1,04 ; 0,00)). A la dose de 8000 mg de REGN-COV2 vs placebo, la réduction était de -0,56 (-0,91 ; -0,21) quelle que soit la charge virale initiale et de - 1,32 (-1,9 ; -0,66) chez les patients dont la charge virale initiale était supérieure à 7 Log₁₀ copies/mL. A cette dose de 8000 mg, la charge virale était diminuée de 0,6 Log₁₀ (-1,12 ; -0,08) chez les patients sans Ac anti SARS-CoV-2. Dans chacun des groupes traités, la diminution de la charge virale la plus forte était observée dès les 2 premiers jours suivant l'administration de la combinaison REGN-COV2. L'efficacité clinique évaluée à J29 sur la base des données recueillies lors de la consultation médicale pour Covid-19 n'était pas significativement différente : différence -3 % (-16 ; 9 vs placebo). La tolérance évaluée sur la survenue d'événements indésirables de grade 2 ou plus était comparable dans les groupes traités et placebo. La FDA a délivré le 21 novembre 2020 une autorisation d'utilisation selon la procédure d'urgence chez les personnes de 12 ans et plus, d'un poids de 40Kg et plus, dans les formes légères et modérées de Covid-19 (<https://www.fda.gov/media/143891/download>).

Au total, le bénéfice de la combinaison REGN-COV2 est plus important chez les patients n'ayant pas développé de réponse humorale spécifique avant l'initiation du traitement et chez ceux dont la charge virale initiale est la plus élevée. L'administration d'une forte dose de la combinaison de de REGN-COV2 permet de réduire plus rapidement la charge virale. Par ailleurs, la population virale étant hétérogène, l'intérêt de la combinaison de plusieurs ACMC est d'éviter un phénomène d'échappement de variants viraux à la neutralisation et de limiter le risque potentiel d'émergence de variants viraux.

Une des limites de cette étude, dont les résultats préliminaires font l'objet de la publication, est que l'évaluation de la performance de la combinaison REGN-COV2 n'a pas été précisée par rapport au début des signes cliniques. Il est ainsi difficile de déterminer le bénéfice global de réduction de la charge virale sur la cinétique de la clairance virale.

d) Les autres ACMC utilisés dans le cadre d'essais cliniques en attente de résultats concernent :

- **La combinaison AZD7442**

La combinaison de 2 Ac monoclonaux humains (AZD7442) a montré sa capacité à bloquer le site de liaison à ACE en interagissant avec le RBD. La puissance neutralisante de ces 2 Ac a été évaluée in vitro sur culture cellulaire et à visée curative et prophylactique sur modèles animaux (souris et primates non humains (macaques) [19]. Au vu de ces résultats, un essai de phase 1 randomisé, en double aveugle contre placebo, incluant une soixantaine de personnes de 18 à 55 ans a

débuté en août 2020 au Royaume Uni dont les premiers résultats sont attendus fin 2020 (NCT04507256). Les perspectives sont la poursuite de développement de AZD7442 dans les essais cliniques de phase 2 et 3 en termes de prophylaxie post-exposition et de prévention en particulier chez les personnes ayant des contre-indications vaccinales.

- **L'ACMC VIR7831**

L'ACMC VIR7831 administré par voie intraveineuse est en cours de phase 3. Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, contrôlée en double aveugle contre placebo, pour le traitement précoce du Covid-19 chez des patients non hospitalisés (NCT04545060). Les résultats préliminaires sont attendus au cours du 1^{er} trimestre 2021.

- **Les ACPC XAV-19**

XAV-19 est une combinaison d'ACPC glyco-humanisés hétérologues (production d'origine porcine). Ces Ac ont montré in vitro leur capacité à neutraliser le site de l'ACE [20].

XAV-19 fait l'objet d'une étude multicentrique de phase 2 contre placebo (autorisation par l'ANSM le 07/08/2020), chez des patients hospitalisés pour forme modérée de pneumonie liée au Covid-19.

Tableau 2 : essais thérapeutique d'anticorps monoclonaux

1er auteur	Titre	Design et schéma d'administration du PC	Population étudiée	Groupes comparés et nombre de sujets	Critère de jugement principal	Principaux résultats	Commentaires	Gradation groupe Méthodologie
Chen	SARS CoV-2 Neutralizing antibody Ly CoV555 in outpatients with Covid-19: double blind phase II multicentre randomised controlled trial (NCT04427501) DOI: 10.1056/NEJMoa2029849	Essai randomisé en double aveugle, multicentrique 3 groupes de patients en fonction de la dose de Ly CoV555 administrée par voie IV : 700 mg , 2800 mg , 7000 mg vs placebo	Patients avec forme modérée de Covid-19 : âge médian: 45 ans groupe Ly CoV555, 46 groupe placebo; IMC > 30: 44,7 % groupe Ly CoV555, 46,8 % groupe placebo, RT-PCR: Ct= 23,9 groupe Ly CoV555, 23,8 groupe placebo	Ly CoV555 à la dose de 700 mg: 101; Ly CoV555 à la dose de 2800 mg: 107 ; Ly CoV555 à la dose de 7000 mg: 101; Placebo: 143 ACMC et placebo administrés à J4 (médiane) après le début des signes cliniques	Critère composite: - clairance de la charge virale (CV, log 10) à J11 - % hospitalisation à J29 - tolérance	Diminution de la CV à J11: -3,81 dans le groupe traité et placebo; gain de -0,53 dans le groupe LY CoV555 à 2800 mg vs placebo; à J29: % hospitalisation 1,6 % dans groupe Ly CoV555, 6,3 % dans groupe placebo; tolérance: similaire dans groupe Ly CoV555 et placebo; émergence de variants viraux résistants: 8,2 % dans groupe Ly CoV555, 6,3 % dans groupe placebo.	Evaluation tardive de l'excrétion virale , soit J15 après le début des signes cliniques	faible

Weinrich	REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 DOI: 10.1056/NEJMoa2035002	Essai randomisé 1 :1 double aveugle multicentrique 2 groupes de patients en fonction de la dose de REGN-COV2 administrée par voie perfusion IV : 2800 mg , 8000 mg vs placebo	Patients ≥18 ans, non hospitalisés, Covid-19 (RT-PCR positive), âge médian : 43 ans (35-52 ans dans le groupe REGN CoV2, 45 ans (34-54 ans) dans le groupe placebo ; IMC > 30 : 45 % dans le groupe traité, 37 % dans le groupe placebo ; avec au moins 1 facteur de risque d'hospitalisation : 65% dans le groupe traité, 62 % dans le groupe placebo	REGN COV-2 à la dose de 2400 mg (N= 92) et 8000 mg –N= 90) , placebo (N=93) ; statut sérologique : AC anti SARS CoV2 positifs (N= 123), AC anti SARS CoV-2 négatif (N= 113), statut sérologique inconnu : (N=39)	-réduction de la CV (charge virale) à J7 en fonction du statut sérologique SARS CoV-2 ; - consultation pour Covid-19 avec suivi jusqu'à J29 - tolérance	- CV à l'inclusion suivant le statut sérologique :7,18 Log copies/mL (AC anti SARS CoV-2 négatif) et 3,49 Log copies/mL (AC anti SARS CoV-2 positif ; - réduction de la CV à J7 vs placebo : - 0,25 (-0,6 ; 0,1) dans le groupe à la dose de 2800 mg REGN-CoV2, de - 0,56 (-0,91 ; -0,21) à la dose de 8000 mg REGN-CoV2 ; - consultation pour Covid-19 : 6/182 dans le groupe REGN-COV2 (dont 5/80 patients AC SARS-CoV-2 négatif) et 6/93 dans le groupe Placebo (dont 5/33 AC SARS COV négatif) - tolérance : effets secondaires de garde 2 et plus : 2 patients dans chacun des groupe traité et placebo dont 1 cas dans du groupe traité et groupe placebo	Analyse intermédiaire ayant inclus 275 patients Randomisation dans un délai inférieur à 7 jours après le début des signes cliniques (délai médian de 3 Jours) ; Corrélation entre la charge virale, le statut sérologique et le risque de décès.	
----------	--	--	---	---	--	---	---	--

						conduisant à l'interruption de la perfusion.		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Gottlieb ²	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. doi:10.1001/jama.2021.0202	Essai randomisé de phases 2/3, toujours en cours, en double insu ; randomisée (ratio non indiqué), stratifiée sur la durée des symptômes ($\rightarrow 8j / > 8j$). Décalage du recrutement : groupes bamlanivimab seul ou placebo du 17 juin au 21 août 2020, puis rajout du groupe combinaison (bamlanivimab + etesevimab jusqu'au 3 septembre ; publication Analyse présente déclenchée après suivi à 29 jours du dernier patient de la partie combinaison ACMC	Patients adultes non hospitalisés avec Covid-19 de gravité légère à modérée, confirmée virologiquement (Ag+ ou PCR+ dans les 3 jours). Age moyen 44,7 ans. 577 randomisés ; bamlanivimab : 700 mg (n=104), 2800 mg (n=109), 7000 mg (n=104), combinaison (n=114), placebo (n=161)	Bamlanivimab (LY-CoV555) seul (trois groupes de 700 mg ou 2800 mg ou 7000 mg), ou bamlanivimab (2800 mg) associé au etesevimab (2800 mg) et à un placebo (1 perfusion 1h).	Critère principal : variation de la charge virale à J11 $\pm$ 4 jours isé par PCR quantitative, à partir de prélèvements nasopharyngés. L'échantillon testé est dit « négatif » à partir de la 2ème PCR négative, sans précision du délai entre les 2 PCR, ni de la valeur de Ct pour interpréter un résultat négatif. Critères secondaires : tolérance ; importance des symptômes (questionnaire, score de 0 à 24) ; Critère clinique composite « passage aux	Variation de la charge virale à 11 jours : -3,72 (700 mg) ; -4,08 (2800 mg) ; -3,49 (7000 mg) en monothérapie et ; -4,37 pour l'association et -3,80 pour le placebo. Aucune différence statistiquement significative vs placebo pour les groupes monothérapie. La seule différence significative est observée entre le groupe association et placebo : -0,57, IC95 % -1,00 à -0,14. Parmi les 84 critères secondaires, 10 étaient statistiquement significatifs (pas d'ajustement du risque alpha) ; les variations de charge virale à observées à 29	Analyse d'un essai randomisé de phase 2 devenu phase 2-3 et ayant rajouté deux bras recrutés de manière décalée, comparant trois doses de bamlanivimab et l'association d'une de ces doses à un autre anticorps à un placebo. Les analyses qui n'ont pas été menées en intention de traiter ni pris en compte les différences entre groupes, l'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha et le fait que les résultats annoncés comme significatifs, qui ne concernent jamais les mêmes groupes, correspondent probablement à des fluctuations d'échantillonnage, ne permettent pas d'interpréter les résultats.	faible
-----------------------	---	--	---	--	--	---	---	--------

² Actualisation du 8 février 2021

					urgences ou hospitalisation » ; clearance virale définie comme deux tests négatifs consécutifs	jours était non significative : pour le groupe 2800 mg vs placebo (-9,50 IC95 % -16,32 à -2,68) et pour le groupe association vs placebo (-17,91 IC95 % -25,25 à -10,58). La réduction du passage aux urgences ou hospitalisation n'était statistiquement significative que pour le groupe combinaison : - 4,9 (IC95%, -8,9% à -0,8% ; p = 0,49		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

1.1.3 Immunoglobulines polyvalentes

Dans le contexte du Covid-19, l'intérêt d'immunoglobulines (Ig) polyvalentes IV n'est pas de booster l'immunité mais de contrôler la phase hyper inflammatoire observée chez les patients présentant une forme grave de l'infection [21].

L'efficacité d'Ig polyvalentes chez des patients atteints de pneumonie liée au Covid-19 a été évaluée dans un seul essai randomisé ouvert contre le traitement SOC (NCT04261426). Le critère principal de jugement était la mortalité à J28 après l'administration de 0,05g IG polyvalentes/Kg/J pendant 5 jours. Cependant les résultats n'ont pas fait l'objet de publication.

L'évaluation du bénéfice de l'administration d'Ig polyvalentes est limitée aux patients présentant des formes sévères de Covid-19 et en association avec d'autres traitements dont le SOC [22]. Les doses d'Ig polyvalentes administrées par voie IV allaient de 0,3 à 0,5 g/kg pendant 5 jours à 4g/kg pendant 4 jours.

Une étude rétrospective incluant 58 patients avec forme grave de Covid-19 et hospitalisés à Wuhan en réanimation conclut que l'administration précoce d'Ig polyvalentes par voie intraveineuse (IV) après l'admission en réanimation réduit la mortalité et la durée d'hospitalisation [23]. La mortalité à J28 est réduite dans le groupe de patients traités par Ig IV dans un délai maximum de 48 H après leur entrée en réanimation par comparaison au groupe de patients ayant reçu les Ig IV 48H après : 23,3 % vs 57,1 %, $p = 0,009$). La durée d'hospitalisation est également réduite dans le groupe de patients traités par Ig IV précocement ($< 48H$) ($11,50 \pm 1,030$ vs $16,96 \pm 1,620$ jours, $p = 0,0055$) dont celle en service de réanimation ($9,533 \pm 1,089$ vs $13,50 \pm 1,632$ jours, $p = 0,0453$).

Une des indications de l'administration d'Ig polyvalentes IV pourrait être le traitement du Covid-19 chez les patients greffés rénaux [24].

Il est difficile de déterminer le bénéfice direct de l'administration d'Ig polyvalentes IV en l'absence de données issues d'essais randomisés permettant de définir le schéma thérapeutique et la durée de l'efficacité.

1.1.4 Immunomodulateurs

- **Sarilumab (anti IL6)**

Peu de données sont actuellement disponibles concernant le sarilumab. Une étude randomisée [NCT 04327388] en double aveugle contre placebo, multicentrique, internationale, a été conduite par le laboratoire Sanofi. Son promoteur a annoncé l'arrêt prématuré de l'étude après l'inclusion de 420 patients (86 dans le groupe placebo, 161 traités à la dose de 200 mg et 173 à la dose de 400 mg) sous oxygène à plus de 3L/min ([oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation non invasive](#)), en raison de l'absence de bénéfice retrouvé sur l'amélioration du score OMS, la durée de séjour et la mortalité des patients recevant le sarilumab (critères primaire et secondaires non atteints) [25]. Plusieurs études sont en cours, mais aucune étude publiée n'est actuellement disponible.

- **Siltuximab (anti IL 6)**

Aucune étude randomisée n'est disponible. Une étude exposés-non exposés nichée dans une cohorte portant sur 30 patients rapporte une diminution de la mortalité à 30 jours (HR 0,462, 95 % CI 0,221–0,965); $p=0,0399$) en comparaison à 30 patients appariés sur les comorbidités et la sévérité du covid-19 [26].

- **Anakinra (anti IL1)**

Les essais cliniques évaluant l'Anakinra dans la prise en charge du Covid-19 ont été suspendus en France en octobre 2020, à la suite de la recommandation du Comité de

Surveillance Indépendant d'un essai en cours, en raison d'un risque de surmortalité précoce, potentiellement en lien avec une toxicité.

Après l'analyse de données additionnelles de cet essai clinique, ainsi que des résultats disponibles des autres recherches en cours en Europe sur l'Anakinra, ce risque n'est pas confirmé. La suspension peut donc être levée et il est possible d'envisager la soumission de nouvelles investigations pour évaluer la place de cette molécule dans le traitement du Covid-19.

L'ANSM évaluera alors notamment si la population cible est bien définie et si les conditions de suivi permettent de garantir la sécurité optimale des patients.

- **Place des Interférons dans le traitement et la prévention du Covid-19**

La production des Interférons (IFN) est une des premiers éléments de la réponse immunitaire innée à l'infection à SARS-CoV-2. Des mutations au niveau des gènes codant les interférons de type I et III et leurs effecteurs cellulaires (Toll Like Receptor 3 et Interferon Regulator Factor) ont été identifiés chez des patients présentant une forme grave de Covid-19 [27]. Par ailleurs, il a été montré que la production et l'activité des interférons de type I étaient fortement diminuées chez les patients présentant une forme grave de Covid-19 [28].

L'administration d'IFN de type I (IFN α et IFN β) au stade précoce de l'infection pourrait être une voie thérapeutique pour contrôler cette maladie.

Depuis le rapport du 23 juillet 2020, l'efficacité de l'IFN β -1a a été évaluée dans 3 essais randomisés, dont 2 ont été retenus sur le plan méthodologique, et une étude observationnelle non prise en compte.

Les résultats de l'essai randomisé ouvert international Solidarity mené sous l'égide de OMS ont été publiés [29] (tableau 3). Il s'agissait d'évaluer l'efficacité de l'IFN β -1a (2050 patients inclus) par rapport au traitement SOC (2050 patients) sur la mortalité à J28 ou avant la sortie de l'hôpital, selon la classe d'âge et le besoin de ventilation à l'entrée dans l'essai (tableau RCT IFN et fiche d'analyse). Dans le bras IFN β -1a, administré à la dose de 40 μ g par voie sous-cutanée à J0, J3 et J6 après randomisation, aucune efficacité sur la mortalité n'a été montrée : RR =1,16 (0,96-1,39) à J28 quels que soient la classe d'âge ou le besoin de ventilation mécanique.

Au cours de l'essai randomisé en double aveugle contre placebo de phase 2 [30] (tableau 3), l'efficacité et la tolérance de l'IFN β -1a ont été évaluées après administration par nébulisateur de 6 millions d'unités par jour pendant 14 Jours (tableau RCT IFN et fiche d'analyse). Le critère de jugement était l'amélioration clinique selon l'échelle ordinaire de OMS gradée de 0 (absence d'infection) à 8 (décès)

(https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf). Dans cet essai à faible effectif (48 patients dans le groupe IFN, 50 dans le groupe placebo), une amélioration clinique selon l'échelle ordinaire de l'OMS a été observée à J 15 après le début d'administration de l'IFN dans l'analyse en intention de traiter : OR 2,32 (IC95 : 1,07-5,4) et per-protocole : OR 2,8 (IC95 : 1,21-6,52).

L'efficacité et la tolérance de l'IFN β -1a dans le traitement des formes graves de Covid-19 a fait également l'objet d'une étude randomisée ouverte : IFN β -1a à la dose de 12 millions d'UI/ml 3 fois par semaine pendant 2 semaines dans le groupe traité (42 patients) vs un groupe contrôle (39 patients) [31]. L'imprécision des critères d'inclusion (patients hospitalisés, diagnostic de covid-19 virologique ou clinique et radiologique), des traitements intercurrents (hydroxychloroquine chez 95 % des patients du groupe IFN et 100 % du groupe contrôle ; antiviral (lopinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir), Ig

polyvalentes, corticoïdes) et de la définition des critères de jugement ont contribué à rejeter cette étude sur le plan méthodologique.

L'intérêt de l'IFN α -2b a été évalué au cours d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique chez 446 patients (242 dans le groupe IFN, 204 dans le groupe sans IFN) (Wang et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7368656/>). Le critère principal de jugement était l'amélioration des signes cliniques et la réduction de la mortalité. L'administration de l'IFN α -2b (dont le schéma d'administration n'est pas indiqué dans la publication) était associée, selon les sous-groupes de patients, à un traitement antiviral, lopinavir/ritonavir ou umifenovir. La méthodologie complexe, rétrospective, observationnelle et les traitements intercurrents (dans un sous-groupe : 39 patients ont reçu uniquement l'IFN) n'ont pas permis d'évaluer l'efficacité de l'IFN α -2b avec un niveau de preuve suffisant. Cette étude a été rejetée sur le plan méthodologique.

Au total, il n'y a pas d'éléments scientifiques significatifs démontrant une efficacité d'une administration d'IFN de type I (IFN α et IFN β) chez des patients au stade précoce de l'infection à SARS-CoV-2. En cas de mutations du SARS-CoV-2 qui pourraient avoir comme impact de diminuer l'efficacité d'autres traitements tels que l'utilisation d'Ac ou la vaccination, l'utilisation d'IFN pourrait être une voie thérapeutique pour contrôler cette maladie.

Tableau 3 : essai thérapeutique interféron

1er auteur	Titre	Design et schéma d'administration de IFN	Population étudiée	Groupes comparés et nombre de sujets	Critère de jugement principal	Principaux résultats	Commentaires	Gradation groupe Méthodologie
Pan H	Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19. Interim WHO Solidarity Trial Results DOI: 10.1056 / NEJMoa2023184	Essai randomisé ouvert multicentrique (Discovery) 4 groupes de patients dont un des groupes traité par IFN β -1a vs groupe contrôle (patients traités par SOC)	Patients hospitalisés pour Covid-19 : dont dans le groupe IFN: 35 % < 50 ans, 45 % 50-69 ans, 19% > 70 ans; dans le groupe contrôle: 34 % < 50 ans, 47% 50-69 ans, 18 % > 70 ans ; sans ventilation mécanique: groupe IFN: 23 % , groupe contrôle 24 % ; au moins 1 comorbidité: groupe IFN 54 %, groupe contrôle 60 %	Groupe IFN= 2050 patients, IFN= 44 μ g par voie SC x 3 fois/semaine à J0-J3-J6 après randomisation Groupe contrôle (SOC) : 2050 patients	Critère principal : mortalité hospitalière à J28 ou avant la sortie de l'hôpital ; Critères secondaires: initiation d'une ventilation et durée d'hospitalisation	A J28: pas d'effet sur la réduction de la mortalité quels que soient la classe d'âge (RR= 1,16 (0,96-1,39) ou le besoin d'oxygénothérapie à l'entrée ou au cours de l'essai	possible biais avec étude multicentrique et traitement SOC différent selon les centres; point fort: seule étude avec un groupe IFN sans autre traitement; place de IFN β -1a administré par nébulisation	Niveau Intermédiaire

Monk P	Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta - 1a for treatment of SARS CoV-2 infection DOI:https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7	Essai de phase 2 randomisé en double aveugle ; 1 groupe de patients traités par IFN β-1a vs groupe placebo	Patients ≥ 18 ans hospitalisés pour Covid-19 confirmé par RT-PCR ou test antigénique; âge à inclusion : 57,8 ans (groupe IFN), 56,5 ans (groupe placebo); durée des symptômes avant randomisation: 10 (8-11) jours (groupe IFN) ; 9,5 (7-12) jours (groupe contrôle) ; au moins 1 comorbidité: 54 % dans les 2 groupes; oxygénorequérants : 75 % (groupe IFN), 58 % (groupe placebo)	Groupe IFN= 48 patients; 6 millions d'unités d'IFN β-1a administrées par nébulisateur/J pendant 14 J; groupe placebo: 50 patients	Changement de l'état clinique sur l'échelle ordinale d'amélioration clinique de l'OMS avec 9 niveaux dont 0: aucune infection et 8 : décès	Amélioration de l'échelle ordinale d'amélioration clinique : OR 2,32 (IC 95: 1,07-5,07) dans le groupe IFN en ITT et OR 2,8 (IC 95: 1,21-6,52) per protocole; Tolérance : EI le plus fréquent : céphalées 15 % dans le groupe IFN et 10 % dans le groupe placebo; décès : 0 dans le groupe IFN et 3 dans le groupe placebo	Limites: faible effectif	Niveau Faible
--------	---	---	---	---	---	---	---------------------------------	----------------------

1.2 Médicaments repositionnés

1.2.1 Lopinavir/ritonavir

Depuis la rédaction du précédent rapport, les données de l'étude Recovery ont été publiées. Il s'agit d'une étude ouverte, randomisée, contrôlée, réalisée en Grande Bretagne, qui évalue plusieurs thérapeutiques dont le lopinavir/ritonavir, comparées au traitement conventionnel au ratio de 1 pour 2. Il était prévu d'inclure plusieurs milliers de patients mais le comité indépendant de surveillance de l'essai a recommandé d'interrompre les inclusions dans le groupe lopinavir/ritonavir devant l'absence d'effet constaté, interruption qui a été effective à partir du 29 juin 2020. A cette date, 1616 patients avaient été inclus dans le groupe lopinavir/ritonavir, et 3424 patients dans le bras comparateur. Les deux groupes étaient parfaitement comparables. Le critère de jugement principal était la mortalité 28 jours après l'inclusion. Les critères secondaires étaient le délai de sortie d'hospitalisation et la probabilité de recours à la ventilation mécanique invasive pour ceux qui ne bénéficiaient pas de cette procédure à l'inclusion. Aucune différence n'était constatée entre les deux groupes, avec une mortalité à J28 de 23 % dans le groupe lopinavir/ritonavir et de 22 % dans le bras comparateur. Il n'y avait également pas de différence en ce qui concerne les critères secondaires de jugement [32].

Ces résultats négatifs ont également entraîné l'arrêt des inclusions dans l'essai Solidarity coordonné par l'OMS et dans son étude-fille européenne *Discovery*. Les données concernant Solidarity, étude ouverte comparative, randomisée, ont d'ailleurs été rendues accessibles en prépublication [29]. Avant l'interruption des inclusions dans le groupe lopinavir-ritonavir, 1399 patients avaient été inclus et comparés à 1372 patients contrôle. Aucune différence n'était constatée tant en termes de mortalité hospitalière, que de durée totale d'hospitalisation ou de recours à la ventilation mécanique invasive.

Enfin, des surdosages en lopinavir-ritonavir ont régulièrement été constatés dans le contexte particulier du Covid-19, probablement en rapport avec une inhibition du cytochrome P-450, voie principale de métabolisation de cette molécule, médiée par l'inflammation majeure présentée par ces patients [33]. Ces surdosages pourraient exposer à un risque accru d'effets indésirables.

Ces données confirment donc l'absence d'efficacité du lopinavir-ritonavir dans le contexte du Covid-19.

1.2.2 Ivermectine

Antiparasitaire avec une activité antivirale in vitro rapportée pour des virus à ARN tels que le VIH, le virus de la dengue, le virus West Nile, il agirait en inhibant spécifiquement le système Importine α/β 1 d'import nucléaire des protéines virales [34–36]. Son étude in silico par *docking* moléculaire désigne une protéine virale Nsp9 comme cible virale [33131430]. L'IC50 sur cellules Vero/hSLAM infectées par SARS-CoV-2 a été mesurée de l'ordre du μ M (2,2 à 2,8) [37]. Cependant, atteindre des doses plasmatiques, a fortiori pulmonaires, suffisantes se révèle difficile en clinique humaine [38].

Caly et al. [37] rapportent sur modèle de culture cellulaire vero-hSLAM que l'addition d'ivermectine au milieu de culture deux heures après l'infection par SARS-CoV-2 réduit à 48h la présence d'ARN viral d'un facteur 5000. Cependant, cette activité in vitro est observée à des concentrations bien plus élevées (IC50 2-3 μ M) que les très faibles concentrations (nM) actives sur les nématodes, obtenues en clinique après une dose de 200 μ g/kg, plus élevées que le pic plasmatique (40 nM) obtenu en clinique dans le traitement de l'onchocercose à la posologie de 15 μ g/kg et même plus élevées qu'avec une posologie très élevée (600 μ g/kg) avec Cmax de 105-119 ng/mL obtenue par

modélisation PKPD. L'utilisation de cette molécule est non envisageable sans étude de phase I [33].

Un essai clinique randomisé de l'ivermectine versus placebo comme adjuvant d'un traitement par hydroxychloroquine et azithromycine (NCT04343092) est actuellement en cours de recrutement, et plusieurs essais thérapeutiques (NCT04373824, NCT04360356, NCT04351347, NCT04374279) ou prophylactiques (EudraCT 2020-001994-66, EudraCT 2020-001474-29) sont en attente de recrutement.

1.2.3 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)

Plusieurs études évaluant l'influence de la prise des traitements bloquant le système rénine-angiotensine (IEC et/ou ARA2) sur le pronostic du Covid-19 et publiées depuis juillet 2020 sont venues confirmées les recommandations du précédent rapport. Une étude à base populationnelle utilisant la base de données de l'assurance maladie sud-coréenne a analysé le pronostic du Covid-19 chez 1 954 patients hospitalisés : 377 recevaient de façon chronique des IEC ou des ARA2. Si le risque de décès paraissait beaucoup plus élevé chez ces patients que chez ceux ne recevant pas ces médicaments en analyse univariée (9 % de mortalité vs 3 %, $p < 0,001$, OR non ajusté : 3,98 (2,48-6,05)), cet effet disparaissait en analyse multivariée (OR ajusté 0,88 (0,53-1,44)), les patients traités par ces médicaments présentant beaucoup plus de comorbidités reconnues comme facteur de risque de mortalité du Covid-19 que les comparateurs [39]. Cette étude illustre la nécessité d'ajuster l'analyse sur les comorbidités influençant péjorativement le pronostic du Covid-19, par définition plus fréquentes chez les patients recevant des IEC/ARA2, que chez les patients n'en recevant pas.

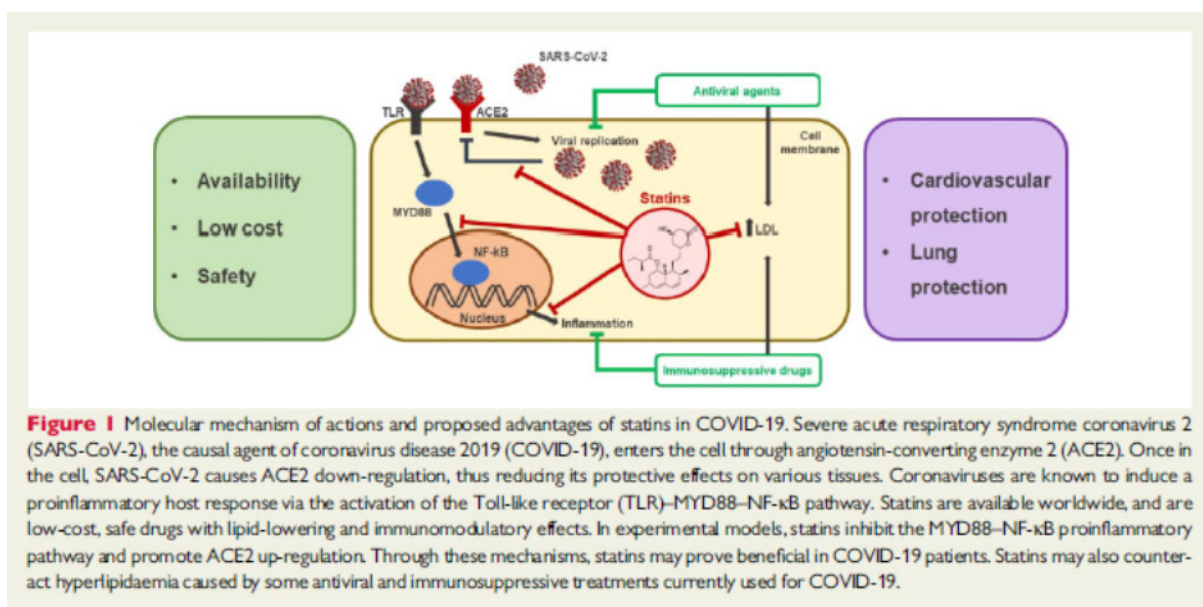
Toujours en Corée du Sud, des auteurs ont précisé le rôle des IEC/ARA2 en analysant 950 patients, tous hypertendus chroniques [40]. Après ajustement sur les autres comorbidités, la prise de ces traitements avant la survenue du Covid-19 n'était pas associée à un sur risque de mortalité (1,363 (0,513-3,662)), de recours à l'oxygénothérapie à haut débit (0,663 (0,272-1,619)) ou d'hospitalisation en réanimation (1,515 (0,402-5,701)).

Une étude danoise utilisant également la base de l'assurance maladie a comparé, parmi 4480 patients atteints de Covid-19, le pronostic de 895 patients recevant des IEC/ARA2 à celui de 3585 n'en recevant pas [41]. En analyse multivariée, la prise de ces traitements n'était pas associée à un excès de mortalité (Hazard ratio ajusté : 0,83, IC95 % : 0,67-1,03). De plus, les auteurs ont étudié, chez les 571 patients de leur cohorte Covid-19 traités pour hypertension de façon chronique, l'effet des IEC/ARA2 par rapport aux autres antihypertenseurs : aucun effet n'était retrouvé sur la mortalité (HR ajusté : 1,05, IC95 % : 0,80-1,36).

Ces données confirment donc l'absence d'effet de la prise d'IEC/ARA2 au long cours sur le pronostic du Covid-19. Elles ne renseignent par contre pas sur l'effet de l'introduction de ces thérapeutiques au moment du diagnostic pour améliorer le pronostic du Covid-19. Plusieurs essais randomisés sont en cours mais leurs résultats ne sont pas encore disponibles.

1.2.4 Statines

Les statines pourraient être capables non seulement de développer un effet immunomodulateur intéressant pour diminuer la cascade inflammatoire provoquée par le SARSCoV-2 mais aussi d'inhiber l'infectiosité du virus^{3,4}. [Voir figure ci-dessous]



European Heart Journal- Cardiovascular Pharmacotherapy (2020) 6 258-9

Pendant la première vague épidémique, plusieurs études observationnelles se sont intéressées à l'association entre la prise de statines au long cours et l'évolution du Covid-19 (gravité ou décès) chez les patients hospitalisés. Outre l'âge, les caractéristiques des populations comparées (traitement avec ou sans statine) à l'inclusion, sont significativement différentes du fait de la présence de comorbidités cardiaques, vasculaires ou rénales plus fréquentes chez les patients traités par statines. Dans toutes ces publications, l'analyse des données a nécessité l'utilisation de score de propension et des modèles d'analyses multivariées en espérant diminuer au maximum les biais de confusion ; certaines variables importantes peuvent manquer dans les modèles multivariées ou leur prise en compte peut résulter en une perte importante d'effectifs par données manquantes ou ajustement insuffisant. Les résultats sont très hétérogènes, tant dans la direction que dans l'importance de l'effet et dans les critères de jugement utilisés.

³ Reiner Z, Hatamipour M, Banach M et al. Statins and the COVID-19 main protease : in silico evidence of direct interaction. Arch Med Sci 2020, 16 (3) 490-496.

⁴ Castiglione V, Chiriac M, Emdin M et al. Statin therapy in COVID-19 infection. European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy (2020) 6 258-9.

Ainsi, certains travaux suggèrent une diminution de la mortalité^{5,6,7,8,9} ou une baisse du risque de forme grave (décès ou transfert en réanimation) chez les patients sous statines^{10,11,12,13}. Seule l'étude française CORONADO, constituée de patients diabétiques de type 2 hospitalisés pour un Covid-19, ne retrouve pas cet effet mais à l'inverse un risque plus élevé de mortalité¹⁴. Ces travaux n'ont pas toujours pu recueillir des informations sur la durée de traitement antérieur, le type de statine prescrit ni la posologie reçue.

Ces études observationnelles* ne permettent pas de conclure sur le rôle protecteur ou non des statines. Des essais randomisés sont actuellement en cours pour tester cette hypothèse.

**Les études n'étant qu'observationnelles, elles figurent en note de bas de page et non avec les références.*

1.3 Cellules mésenchymateuses

La perfusion de cellules souches dérivées de cordons ombilicaux humains a été proposée pour le traitement du Covid-19.

Lanzoni et al. ont évalué l'administration de cellules mésenchymateuses issues de cordon chez 24 patients hospitalisés pour forme grave de Covid-19 avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Une étude randomisée de phase 1/2a et stratifiée sur la gravité du SDRA a été réalisée ; 24 patients ont été randomisés 1 :1 pour recevoir soit des cellules

⁵ Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X, Shen L, Zhao Y-C, Yuan Y, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 04 2020;32(2):176-187.e4.

⁶ Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA, Chung CW, Trelles-Garcia VP, Friedman HJ. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 14 2020;24(1):429.

⁷ Masana L, Correig E, Rodríguez-Borjabad C, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. EFFECT OF STATIN THERAPY ON SARS-CoV-2 INFECTION-RELATED. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2 nov 2020

⁸ Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ, et al.. Association Between Antecedent Statin Use and Decreased Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 [Preprint]. *Research Square* (https://urldefense.proofpoint.com/v2/url?u=https-3A__www.researchsquare.com_article_rs-2D56210_v1&d=DwlDaQ&c=BMMjOd5rMwijTOshDELeaSyLbdw3FGdGqNcuGNpHb2g&r=7peQE68cRLzYLWL4SuHCPuRGUx6I9JMHfGtnTVouIE8&m=T3lpxSrOXDFzuZhb01evXT-at8Ge7cnmWg98TOFg5H4&s=BRfkSQ0Adr6_xjnVcrT317q2N49ClgOTmmFTORLTVJs&e)

⁹ Saeed O, Castagna F, Agalliu I, Xue X, Patel SR, Rochlani Y, et al. Statin Use and In-Hospital Mortality in Diabetics with COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 23 oct 2020;e018475.

¹⁰ De Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo JT, Byttebier G, De Tré G, Belmans L, et al. The Effects of ARBs, ACEIs, and Statins on Clinical Outcomes of COVID-19 Infection Among Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc.* juill 2020;21(7):909-914.e2.

¹¹ Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J, et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol.* 01 2020;136:149-55.

¹² Tan WYT, Young BE, Lye DC, Chew DEK, Dalan R. Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection. *Sci Rep.* 15 2020;10(1):17458.

¹³ Sophia L. Song, Sarah B. Hays y et al. Statin Use Is Associated with Decreased Risk of Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19 Patients: A Preliminary Study. *Pathogens* 2020, 9, 759; doi:10.3390/pathogens9090759

¹⁴ Cariou B, Goronflot T, Rimbert A, Boullu S, Le May C, Moulin P, et al. Routine use of statins and increased mortality related to COVID-19 in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Metab.* 19 oct 2020

mésenchymateuses (deux perfusions à J0 et J3) soit un placebo ; les deux groupes ont reçu le SOC. Le critère principal d'évaluation était la sécurité d'utilisation à 6 jours, la survenue d'un arrêt cardiaque ou le décès dans les 24 heures après perfusion. Le critère secondaire était la survie à J31 et le délai d'amélioration clinique.

Aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant les EI associés à la perfusion. Aucun événement indésirable grave (EIG) lié aux perfusions d'UC-MSD n'a été observé.

Les cytokines inflammatoires étaient significativement diminuées chez les sujets traités à J6.

Le traitement a été associé à une amélioration significative de la survie des patients (91 % vs 42 %, $P = 0,015$), de la survie sans EI ($P = 0,008$) et du délai de récupération ($P = ,03$). D'après les auteurs, les perfusions de cellules mésenchymateuses pourraient être bénéfiques dans le traitement des sujets atteints de Covid-19 compliqué de SDRA.

L'effectif est limité, il ne s'agit pas d'une étude d'efficacité mais d'une étude de tolérance et toute conclusion sur l'efficacité serait prématurée [42] .

Les seules recommandations accessibles sont celles des *National Institutes of Health* (NIH) qui sont en défaveur de l'utilisation des cellules mésenchymateuses en dehors d'essais cliniques.

2. Traitement de support « standard of care » (SOC)

2.1 Oxygénothérapie

2.1.1 Définitions

Définitions

- Oxygénothérapie conventionnelle : oxygénothérapie de débit inférieur à 15 l/min, délivrée par canule nasale, lunettes simples, masque facial avec ou sans réservoir ;
- Oxygénothérapie à haut débit : oxygénothérapie de débit supérieur à 15 l/min, administrée par un dispositif spécifique permettant l'humidification et le réchauffement des gaz inspirés ;
- Assistance ventilatoire non invasive : CPAP, ventilation non-invasive (VNI) à pression positive.

2.1.2 Indications

L'oxygène doit être utilisé en cas de pneumopathie grave à SARS-CoV-2 dès que la SpO₂ est inférieure à 94 %. Il n'existe pas d'études randomisées ou non-randomisées sur l'utilisation de l'oxygène chez les malades atteints de SARS-CoV-2. En extrapolant les données disponibles chez les malades en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique sévère, toutes les recommandations récentes proposent une cible de saturation en oxygène entre 92 % et 96 % (et 88-92 % pour les patients atteints de BPCO) [43]. En effet, dans les études comparant le devenir des patients selon les débits d'oxygène et les objectifs de saturation, les stratégies sans limite supérieure de saturation sont associées à une augmentation de la mortalité intra-hospitalière [44,45]. Il est proposé de débuter l'oxygénothérapie par des lunettes nasales. En cas de respiration buccale prédominante et/ou d'échec des lunettes nasales et/ou d'intolérance d'un haut débit nasal à 6 L/min, l'utilisation du masque pourra être proposée. Les masques avec bagues à effet Venturi sont déconseillés [46] (recommandations SPLF).

2.1.3 Surveillance

La surveillance doit être rapprochée, en sachant que (i) les patients stables au début peuvent soudainement devenir instables ; (ii) qu'il y a une ré-aggravation possible et brutale secondairement ; (iii) qu'il peut y avoir une discordance entre fréquence respiratoire et saturation due à une atteinte neurologique qui fait que ces patients n'expriment pas correctement leur insuffisance respiratoire [47].

Cette surveillance est basée sur la fréquence respiratoire, la SpO₂ et le débit d'oxygène. Une fréquence respiratoire à 30 cycles/min ou plus et/ou la nécessité d'un débit d'oxygène supérieur à 6 L/min pour maintenir une SpO₂ à 92 % nécessitent l'appel du réanimateur et la discussion d'autres modalités d'oxygénation ainsi que du lieu de poursuite de la prise en charge. Les options possibles sont l'oxygénothérapie en pression positive continue, la ventilation non invasive (VNI) et surtout l'oxygénothérapie à haut débit. Elles ne sont à proposer qu'après avoir alerté le réanimateur et que s'il n'y a pas d'indication urgente d'intubation ou en solution d'attente en cas de non-disponibilité de ventilation invasive. Le risque d'aérosolisation pour le personnel ne doit pas être oublié. Toutes les précautions doivent être prises (filtres, circuit double branche pour la VNI et masques FFP2 pour le personnel). Ce risque d'aérosolisation existe pour la VNI en fonction du montage du circuit, en cas de nébulisation ou lorsque le débit d'oxygène est supérieur ou égal à 6L/min. Un guide pratique est proposé par le GAVO2, groupe de travail de la SPLF [48]. Il propose également des montages de VNI limitant l'aérosolisation des personnels de santé.

2.1.4 Positionnement

Plusieurs études de cohorte retrouvent un probable intérêt du décubitus ventral (DV) chez les patients hypoxémiques non intubés [49–52]). Une étude comparative [53] ne retrouve pas de différence entre oxygénothérapie à haut débit avec ou sans décubitus ventral. Néanmoins, il ne s'agit pas d'une étude randomisée, le choix de la prise en charge (DV ou non) était laissé au libre choix du médecin. Dans le groupe DV, le délai jusqu'à l'intubation tendait à être plus long que dans le groupe sans DV, mais sans différence de mortalité. Ainsi, compte tenu de l'absence d'étude randomisée, même si le bénéfice du DV n'est actuellement pas démontré chez les patients hypoxémiques non intubés, celui-ci pourrait éviter certaines intubations, et en tout cas ne semble pas exposer les patients à « un retard d'intubation associé à une augmentation de la morbi-mortalité ». Il peut donc être proposé au patient, s'il le supporte, de faire « du positionnement », c'est-à-dire de varier les positions, avec des périodes en DV.

Une étude d'effectif limité réalisée chez des patients atteints de Covid-19 avec défaillance respiratoire hypoxémiques traités hors USI a démontré que seuls 63 % d'entre eux était capable de tolérer le DV plus de 3 heures. Cependant, une amélioration de l'oxygénation n'a été observée que pour 25 % et n'a pas été maintenue après remise en décubitus dorsal [54].

2.1.5 Quelle place pour l'oxygénothérapie à la sortie de l'hospitalisation ?

L'oxygénothérapie peut être proposée en sortie d'hospitalisation de patients atteints de Covid-19 grave hypoxémique, en cas de persistance d'une hypoxémie de repos ou d'effort, soit pour raccourcir la durée d'hospitalisation chez des malades stables mais non encore sortis de la phase aiguë, soit en fin de séjour, notamment après réhabilitation, chez des malades porteurs d'anomalies radiologiques persistant au-delà de J14. Les critères de poursuite de l'oxygénothérapie à la sortie sont une SpO₂ inférieure ou égale à 92 % en air ambiant au repos ou à l'effort et la possibilité d'avoir une SpO₂ supérieure à 92 % avec la nécessité d'un débit d'oxygène inférieur ou égal à 3 L/min. Le débit d'oxygène doit être titré en hospitalisation avec un objectif de saturation entre 92 % et 96 %.

Il faut que le patient soit stable depuis plus de 24h avec un débit inférieur ou égal à 3 L/min, et qu'il soit clairement en « phase descendante » de la maladie.

La prescription de sortie (après avoir contacté un prestataire) doit comporter des lunettes nasales, un oxymètre, un extracteur fixe et une bouteille d'oxygène gazeux de secours. Le patient doit être averti qu'en cas de déplacement en utilisant l'oxygène gazeux, il doit être vigilant car l'autonomie est faible. Il faut donc savoir quel est le temps d'oxygénation disponible.

Le patient doit être suivi via une plateforme de télé suivi avec relevé des saturations bi-quotidienne envoyé à son prescripteur et un rendez vous doit être pris avec un pneumologue (rendez vous dans les 15 jours suivant la sortie pour le sevrage de l'oxygène, ou l'adaptation ou si besoin la prescription d'une oxygénothérapie de longue durée).

Les informations détaillées et l'aide à la prise en charge sont disponibles dans le document du GAVO2 (Société de Pneumologie de langue française). (<https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/11/SPLF-COVID19-FOCUS02-06112020.pdf>)

1. Critères de mise sous O2 : SpO2 ≤92% en air ambiant au repos ou à l'effort et SpO2 >92% avec O2 <3l/mn

2. Matériel : lunettes nasales, oxymètre et extracteur

3. Prescription : O2 au débit titré en hospitalisation

Objectif SpO2 entre 92% et 96%

4. Suivi : RDV chez le pneumologue

Alternatives :

1. Si lunettes mal tolérées : masque bucconasal

2. Si extracteur non disponible : O2 liquide exceptionnellement COVID19

Attention : ne pas oublier tubulure longue et raccords biconiques

Prescription O2 courte durée (tout médecin) sur ordonnance simple

Extracteur fixe +
bouteille O2 gazeux de secours et pour RDV médicaux + oxymètre

En cas de déplacement et d'oxygène gazeux, être vigilant sur le temps d'oxygénation disponible *

* l'oxygène gazeux a une très faible autonomie





Extracteur ≤5l/mn



Bouteille d'O2 gazeux



Oxymètre

RDV chez un pneumologue* dans les 15 jours pour sevrage de l'O2, ou adaptation et si besoin prescription d'O2 longue durée*

* L'O2 peut être prescrit par tout médecin 3 mois mais seul un pneumologue est habilité à prescrire de l'O2 longue durée

2.1.6 Oxygénothérapie à la phase aiguë au domicile

L'oxygénothérapie à domicile ne peut être proposée en cas de pneumopathie Covid-19 grave hypoxémique (SpO₂ < 92 %) **que dans le cas unique d'un malade en limitation thérapeutique et dans un contexte de décision médicale tripartite** (le médecin traitant du patient, le patient et sa famille et le référent hospitalier) **argumentée de non-hospitalisation**. Les modalités de prescription dans ces conditions et uniquement dans ces conditions, sont proposées par le GAVO2 [55].

2.2 Antalgiques

Le HCSP recommande chez les patients présentant une symptomatologie évocatrice de Covid-19, ou en cas de Covid-19 confirmé :

- l'usage du paracétamol pour le traitement symptomatique d'une fièvre mal supportée ou de douleurs, selon les modalités habituelles ;
- de ne pas introduire d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) en cas de fièvre mal supportée ;
- la poursuite des AINS prescrits pour une autre raison dans l'attente d'une réévaluation par le médecin prescripteur ;
- de ne pas utiliser le paracétamol par voie intraveineuse chez les patients de réanimation en dehors d'une fièvre > 40°C ou d'indication spécifique (patients avec lésions cérébrales par exemple).

2.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Depuis le précédent rapport, de nouvelles données concernant l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été publiées. Une étude à base populationnelle

sud-coréenne a comparé 354 patients hospitalisés pour Covid-19 et recevant de façon chronique des AINS à 1470 patients hospitalisés pour la même indication mais ne recevant pas d'AINS. Le critère de jugement principal était un critère composite (mortalité intra-hospitalière, admission en réanimation, recours à la ventilation mécanique et survenue d'un sepsis). Les critères de jugement secondaire étaient la survenue d'une insuffisance rénale ou d'un autre critère composite (survenue d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance cardiaque). Après utilisation d'un score de propension, les auteurs concluaient que l'utilisation des AINS était associée à une plus forte probabilité de survenue du critère de jugement principal (OR : 1,54, IC95 % :1,13-2,11) mais pas des critères secondaires [40].

Une autre étude populationnelle danoise s'est intéressée à cette problématique mais avec des critères de jugement plus solides (critère de jugement principal : mortalité à 30 jours ; critères de jugement secondaires : hospitalisation, admission en réanimation, recours à la ventilation mécanique, nécessité d'une épuration extrarénale). Les auteurs ont étudié 9 236 patients atteints de Covid-19, traités en ambulatoire ou en hospitalisation, dont 248 prenaient des AINS au long cours. 224 patients sous AINS ont été comparés à 896 patients appariés (score de propension). L'utilisation des AINS n'était associée ni à un excès de mortalité, ni à l'hospitalisation, à l'admission en réanimation, au recours à la ventilation mécanique ou à la nécessité d'une épuration extrarénale [56].

En conclusion et compte tenu des critères de jugement plus robustes de cette dernière étude, il n'y a pas de nouvelles données amenant à modifier les recommandations du précédent avis, dans lequel était rappelés les nombreux effets secondaires des AINS amenant à privilégier le paracétamol comme traitement antalgique et/ou antipyrétique au cours du Covid-19.

2.4 Prévention du risque thrombotique

2.4.1 Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) associé au SARS-CoV-2

Le risque de MTEV est particulièrement élevé en cas d'infection à SARS-CoV2 en raison de plusieurs facteurs de risque surajoutés au processus infectieux, comme la réduction de mobilité, l'obésité très fréquente dans les formes sévères, une réaction inflammatoire très marquée avec plusieurs anomalies de l'hémostase suggérant un état d'hypercoagulabilité. L'incidence des embolies pulmonaires, notamment chez les patients hospitalisés, semble au premier plan, de 15 % en secteur non critique et 23 % en secteur critique, avec une thrombose veineuse profonde (TVP) associée dans 1 à 30 % des cas selon les études [57]. Cette prépondérance de l'EP s'explique par l'incidence de thromboses in situ sur microangiopathie [58]. Dans les formes graves, une microangiopathie avec thrombus in situ retrouvé comme dans d'autres SDRA.

Ce risque thrombotique élevé justifie qu'une thromboprophylaxie pharmacologique soit systématiquement recommandée par toutes les sociétés savantes et tous les groupes d'expert.

Pour cette thromboprophylaxie, les HBPM et le fondaparinux, administrés par voie sous-cutanée, sont associés à une réduction significative du risque de MTEV [59] et toutes les recommandations sont en faveur de l'utilisation de ces molécules en première intention [60,61]. Dans le contexte des infections à SARS-CoV2, les HBPM pourraient réduire la mortalité toute cause [62].

Les posologies validées dans cette indication sont :

- Enoxaparine 4000 UI x 1 / jour
- Daltéparine 5000 UI x 1 / jour

- Nadroparine 2800 U x 1 / jour
- Tinzaparine 4500 U x 1 / jour
- Fondaparinux 2,5 mg x 1 / jour

La durée recommandée pour la thromboprophylaxie est de 7 à 10 jours [60,61].

Cependant, ces posologies standards pourraient être insuffisantes en cas de forme grave de Covid-19. Ainsi une méta-analyse de 11 cohortes, la plupart rétrospectives, avec un total de 1 981 patients, retrouve une incidence de MTEV de 24 % malgré la prescription d'une thromboprophylaxie (13 % en soins non critiques, 30 % en soins critiques) [63].

Compte tenu de ces données, plusieurs groupes d'experts et/ou sociétés savantes suggèrent d'augmenter les posologies prophylactiques pour les patients hospitalisés. Cependant, aucune donnée scientifiquement valide ne cautionne ces consensus d'experts et tous concluent à la nécessité de conduire des études cliniques. Dans ce contexte, on ne compte pas moins de 20 essais cliniques randomisés en cours évaluant 2 posologies d'héparines avec environ 12 000 patients prévus et un appel est en cours pour proposer une méta-analyse sur données individuelles de ces études [64].

Les posologies majorées définies dans ces différents consensus d'expert sont définies pour chaque type d'HBPM. A titre d'exemple il est proposé pour l'énoxaparine :

- en soins non critiques une augmentation de la posologie de 4000 UI x 1 / j (dose standard) à 6000 UI x 1 / j en cas d'IMC > 30 kg/m² ou de poids corporel supérieur à 100 kg
- en soins critiques, 4000 UI x 2 / jour au lieu d'une fois par jour, voire même de 6000 UI x 2 / j en cas de poids corporel supérieur à 120 kg ou d'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m².
- En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé à moins de 30 ml/mn), les données cliniques avec les HBPM sont insuffisantes pour les proposer aujourd'hui en première intention. L'héparine non fractionnée doit être préférée dans cette situation. Les posologies préconisées sont de 5000 UI x 2 à 3 / jour ou 200 UI/kg/jour [65–69].

Des posologies curatives d'HBPM ou d'HNF sont également proposées par certains groupes en cas de formes graves, notamment en cas d'augmentation significatives des D-Dimères, de thromboses itératives de la mise en place de cathéters ou de circuits d'épuration extra-rénale.

Dans le cas de formes graves nécessitant une prise en charge prolongée, une extension de la durée de la thromboprophylaxie est proposée par certains experts, couvrant la durée de l'hospitalisation, voire jusqu'à 4 à 6 semaines [65–67].

Dans cette indication, les anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban, betrixaban) ont été comparés aux héparines de bas poids moléculaires (HBPM) avec des résultats mitigés, jugés insuffisants aujourd'hui pour obtenir une AMM en France [70]. De plus, ces anticoagulants oraux peuvent voir leur effet modifié par des interactions médicamenteuses significatives avec certaines molécules utilisées dans les infections à SARS-CoV2 (association fixe lopinavir/ritonavir, darunavir + ritonavir...). Ils ne peuvent donc être préconisés pour la prévention de la MTEV.

Au total, on peut résumer de façon consensuelle la recommandation des stratégies prophylactiques suivantes :

- Estimer le risque thrombotique et hémorragique des patients en utilisant éventuellement des scores de risque ;
- Dans les formes modérées de covid-19 chez des patients non oxygéo-dépendants hospitalisés ou non, avec une réduction de mobilité et des facteurs de risque de MTEV :
 - Prophylaxie par HBPM ou fondaparinux selon les posologies habituelles pour une durée de 7 à 10 jours ;
- Dans les formes sévères ou graves de covid-19 (oxygéo-dépendance ou ventilation mécanique) :
 - Prophylaxie par HBPM ou fondaparinux selon les posologies habituelles pour une durée de 7 minimum à 14 jours maximum en règle générale [71] ;
 - Éventuellement, chez des patients à haut risque thrombotique et faible risque hémorragique :
 - Prophylaxie par HBPM à doses majorées en soins non critiques
 - Enoxaparine 6000 UI x 1 / jour si poids > 100 kg ou IMC > 30 kg/m² ;
 - Enoxaparine 4000 U x 2 / jour si poids supérieur à 120 kg ou IMC > 40 kg/m² ;
 - Prophylaxie par HBPM à doses majorées en soins critiques :
 - Enoxaparine 4000 UI x 2 / j ;
 - Enoxaparine 6000 U x 2 / jour si poids supérieur à 120 kg ou IMC > 40 kg/m².
 - Si antécédent de MTEV ou obésité massive avec IMC > 40 kg/m² ou cancer ou formes très inflammatoires et faible risque hémorragique, éventuellement prolongation de la thromboprophylaxie au-delà du 14^{ème} jour pour une durée maximale de 6 semaines.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/mn)
 - Prophylaxie par HNF selon les posologies préconisées de 5000 UI x 2 à 3 / jour par voie sous-cutanée ou 200 UI/kg/jour par voie IV.
- En cas de thromboses itératives de cathéters ou de circuits d'épuration extra-rénale associées à une augmentation significative des D-Dimères et en l'absence de risque hémorragique, envisager la prescription de dose curatives d'héparine, HBPM, ou HNF si insuffisance rénale sévère.
- Le suivi biologique des traitements hépariniques à posologie prophylactique est suggéré par certains [66,67]. Cependant, il n'existe pas de validation clinique des seuils proposés.
- La surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour forme sévère de covid-19 devrait comprendre au moins 3 fois par semaine : numération plaquettaire, temps de Quick, TCA, dosage de fibrinogène et D-Dimères, notamment pour dépister une évolution défavorable vers une CIVD, fréquemment observée dans les infections à SARS-CoV2.

2.4.2 Autres indications des anticoagulants

En dehors de la prévention de la MTEV, tous les patients qui reçoivent un traitement anticoagulant pour une autre indication doivent le poursuivre. Cependant la prise en charge de l'infection à SARS-CoV2 peut imposer la prescription de molécules connues pour interagir significativement avec les anticoagulants oraux (antivitamines K ou

anticoagulants oraux directs). De plus l'administration orale peut être impossible notamment dans le cadre des formes graves en réanimation. Dans ces cas un relais des anticoagulants oraux doit être envisagé, que ce soit par HNF ou par HBPM à posologie curative habituellement recommandée dans ces différentes indications.

2.5 Anti-infectieux

Le HCSP a pris en compte

- 1) la nécessité de respecter les règles de bon usage des antibiotiques en contexte d'épidémie de Covid-19 ;
- 2) l'augmentation importante de la prescription des antibiotiques injectables et de l'azithromycine orale en France (données ANSM) depuis le début de l'épidémie ;
- 3) le risque d'émergence d'antibiorésistance lié à l'administration des antibiotiques chez l'Homme;
- 4) l'épidémiologie microbienne des co-infections lors du Covid-19, en ambulatoire, en Ehpad et en milieu hospitalier.

Les surinfections bactériennes et fongiques sont très rares en ambulatoire et chez les patients hospitalisés en secteur conventionnel. Les infections bactériennes pouvant poser problème surviennent chez les patients hospitalisés en réanimation sous ventilation mécanique invasive (fréquence de l'ordre de 50 %). Ainsi, la prescription systématique d'antibiotique, y compris pour les patients recevant un traitement immunomodulateur ou une corticothérapie est à proscrire¹⁵.

2.5.1 Co-infections

a) Co-infections virales

Une étude nord-américaine, réalisée sur des prélèvements respiratoires nasopharyngés analysés par PCR multiplex dans un seul établissement, montre, parmi 115 patients positifs à SARS-CoV-2 n'ayant pas été hospitalisés, 20 % de co-infections par d'autres virus comme les rhinovirus/entérovirus, le virus respiratoire syncytial et d'autres coronavirus [72]. Une étude chinoise, réalisée chez 92 patients avec infection SARS-CoV-2 documentée, note une co-infection virale dans 3,2 % des cas [73]. A New York, une étude sur 1996 prélèvements respiratoires analysés par PCR multiplex rapporte 2,1 % de co-infections virales [74]. Des co-infections SARS-CoV-2 et virus grippal ont été rapportées [75,76].

b) Co-infections bactériennes

Hors réanimation, les co-infections bactériennes sont particulièrement rares. Plusieurs études ont évalué la fréquence de telles co-infections en contexte communautaire et toutes retrouvent des taux de co-infection bactérienne inférieurs à 10 % [72,77–81]. Deux grandes études prospectives se sont spécifiquement intéressées à ce sujet. La première, réalisée à Barcelone et incluant 989 patients, retrouve une fréquence de co-infections bactériennes de 3,1 % en milieu communautaire [82]. La deuxième, multicentrique, menée dans le Michigan sur 1705 patients [83] montre un taux voisin de 3,5 %.

Les bactéries en cause sont par ordre de fréquence *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*.

¹⁵ Actualisation du 8 février 2021

La fréquence de survenue d'une pneumonie nosocomiale hors réanimation reste également faible, ne concernant que 5 % des patients [78,82].

Chez les patients hospitalisés en réanimation, la fréquence des co-infections bactériennes est plus élevée, de 32 à 70 % [84], le plus souvent dans le cadre de pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Les données françaises les plus récentes, rapportées dans une large étude prospective multicentrique incluant 4244 patients, indiquent une fréquence de pneumonies acquises sous ventilation mécanique de 58 % (COVID-ICU, sous presse ICM). La diversité bactérienne est alors bien plus grande qu'en milieu communautaire et peut faire intervenir des bactéries multirésistantes.

c) Co-infections fongiques

Plusieurs cas d'aspergillose pulmonaire associées au Coronavirus (CAPA) [annexe 3] ont été rapportées chez les patients atteints de covid-19 avec un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) ou sous ventilation mécanique. Ils soulèvent la difficulté de différencier la colonisation de l'infection. Les critères de définition de l'aspergillose pulmonaire associée à la grippe peuvent être utilisés dans le contexte de l'infection à SARS-CoV-2. Le traitement fait appel au voriconazole en première intention.

2.6 Corticoïdes en unités de médecine

L'étude Recovery, seule étude sur laquelle repose l'indication d'utilisation de la dexaméthasone à la dose de 6 mg/jour chez les patients sous oxygène et sous ventilation mécanique n'a toujours pas donné lieu à la publication des résultats définitifs alors qu'ils devraient être déjà disponibles depuis plusieurs mois.

Les méta-analyses disponibles ne permettent pas de se prononcer car trop largement influencées par les résultats de l'étude Recovery.

L'étude randomisée en double aveugle METCOVID [85] non incluse dans les méta-analyses ne retrouve pas de bénéfice d'une corticothérapie par méthylprednisolone 0,5 mg/kg pendant 5 jours sur la mortalité à J28 : 76/199 (38,2%) pour le groupe placebo vs 72/194 (37,1 %) pour le groupe méthylprednisolone, $p=0,629$). Il existe cependant une tendance à un bénéfice sur la mortalité à J7 (placebo : 23,6 % vs méthylprednisolone : 16,5 %) qui pourrait suggérer que la corticothérapie n'était pas poursuivie suffisamment longtemps.

En tout état de cause, la dose, le type et la durée de la corticothérapie entraînant un bénéfice maximal ne sont pas connus. Les informations sont encore parcellaires mais suggèrent l'intérêt d'une décision individualisée après évaluation approfondie.

En effet, plusieurs publications sur des résultats anatomopathologiques mentionnent la présence de différentes lésions dans les pneumonies les plus sévères. Si les dommages alvéolaires diffus et la fibrose sont rencontrés dans certains cas, une pneumonie organisée, et une AFOP (*acute fibrogenerous organizing pneumonia*) sont notés dans près de la moitié des cas d'évolution défavorable [86,87]. En outre, les cliniciens pneumologues et réanimateurs sont de plus en plus confrontés à des rebonds à l'arrêt de la corticothérapie et à une amélioration franche de certains malades à la reprise des corticoïdes.

Les essais randomisés comparant une corticothérapie à forte et faible dose sont en cours en réanimation (COVIDICUS a inclus plus de 400 des 550 malades prévus) et devraient donner des réponses dans les prochains mois (NCT04344730).

2.7 Traitements adjuvants

a) Vitamine C

Il n'existe aucune donnée disponible ce jour pour recommander l'utilisation de vitamine C pour le traitement des patients atteints de Covid-19.

b) Vitamine D

L'étude pilote COVIDIOL (NCT04366908), essai randomisé ouvert sur un petit effectif de 76 patients hospitalisés pour Covid-19, a évalué un traitement SOC (incluant un traitement par hydroxychloroquine et azithromycine) et vitamine D versus un traitement SOC (hydroxychloroquine et azythromycine) avec un ratio 2:1 [88]. Les données ne sont pas interprétables du fait de groupes non comparables.

L'étude SHADE (NCT04459247), randomisée contrôlée versus placebo (40 patients inclus, 16 traités par vitamine D, 24 contrôles) a évalué l'effet d'une supplémentation orale à forte dose (60 000 UI) de cholécalférol chez des patients atteints d'une forme asymptomatique à légère de Covid-19 associée à un déficit en vitamine D [89]. Les auteurs de cette étude de très petit effectif rapportent un nombre significativement plus élevé de patients ayant une PCR SARS-CoV-2 négative à J21 dans le groupe supplémenté que dans le groupe placebo (62,5 vs 5,8 %) [89].

Il n'existe aucune donnée robuste disponible ce jour pour recommander l'utilisation de vitamine D pour le traitement des patients atteints de Covid-19.

c) Zinc

Il n'existe pas suffisamment de données disponibles ce jour pour recommander l'utilisation du zinc pour le traitement des patients atteints de Covid-19.

2.8 Soins de réanimation

Aucun traitement spécifique n'a démontré son efficacité. Cela renforce l'importance à accorder aux traitements symptomatiques et aux soins de support (SOC).

La priorité doit être donnée à la réalisation d'études de haut niveau de preuve, absolument nécessaires. Il est hautement souhaitable qu'une attention particulière soit portée aux molécules dont les données précliniques sont suffisamment avancées et prometteuses pour ne pas manquer leur passage en évaluation par essai clinique accéléré.

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

Les recommandations thérapeutiques spécifiques figurent intégralement en [Annexe 4](#).

2.9 Soins palliatifs

Depuis le rapport du 23 juillet 2020 [90], s'agissant des soins palliatifs pour les patients atteints de Covid-19, il n'y a pas eu de modifications majeures. Des fiches pratiques sont désormais disponibles sur le site de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs SFAP avec le lien suivant :

<http://www.sfap.org/actualite/outils-et-ressources-soins-palliatifs-et-covid-19>

2.10 Particularités du traitement selon l'âge

2.10.1 Personnes âgées

La prise en charge des personnes âgées est présentée dans 2 fiches rédigées par la Société française de gériatrie et de gérontologie (SFGG) et la Coreb [\[annexe 5\]](#).

2.10.2 Population pédiatrique

Peu d'enfants développent une forme grave de Covid-19. Les formes pédiatriques de l'infection par le SARS-CoV-2 sont en général asymptomatiques ou pauci-symptomatiques.

Les hospitalisations d'enfants infectés par le SARS-CoV-2 sont le plus souvent le fait d'une comorbidité associée qui fait craindre des complications (obésité, diabète, hypertension, pathologie cardio-respiratoire chronique, immunodépression), ou sont liées au jeune âge (enfants < 1 an et surtout < 3 mois) dans l'hypothèse d'une possible infection bactérienne sévère. La prise en charge de ces enfants relève avant tout du domaine du soin courant de support, non spécifique.

Les grands adolescents peuvent cependant présenter des détresses respiratoires, qui sont prises en charge selon les mêmes modalités que celles des adultes.

En fait, les formes graves pédiatriques qui ont justifié un séjour en unité de surveillance continue ou de soins intensifs pédiatriques sont celles où l'infection à SARS-CoV-2 (souvent asymptomatique) est suivie d'un état hyperinflammatoire, parfois associé à des symptômes proches de la maladie de Kawasaki, ou à un tableau de défaillance cardio-circulatoire. Cette situation est celle décrite comme le « *pediatric inflammatory multisystem syndrome* » (PIMS) ou le « *multisysteme inflammatory syndrome in children* » (MIS-C). Des recommandations de prises en charge ont été formulées au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et en Espagne [\[annexe 6\]](#), dans ce champ spécifique. La rédaction d'un avis d'experts est en cours en France.

a) Soins courants

La revue de la littérature n'a pas identifié retrouvé de recommandation particulière de « standard of care » du Covid-19 pédiatrique.

De façon générale, on s'attachera particulièrement à assurer :

- la liberté des voies aériennes supérieures (désobstruction nasale), surtout chez les nouveau-nés et nourrissons ;
- un bon état nutritionnel, en privilégiant la voie entérale, sauf en cas de déshydratation, au besoin en fractionnant l'alimentation ou en utilisant une alimentation entérale continue pour les petits enfants ;
- un traitement de la fièvre en cas d'inconfort, en privilégiant le paracétamol, selon les standards en vigueur ;
- une vigilance sur l'état respiratoire (apparition d'une dyspnée, de signes de lutte ; surveillance de la saturation en oxygène), en particulier en cas de pathologie cardio-respiratoire chronique ;
- le maintien d'un accès aux soins pour les enfants souffrant d'une pathologie chronique, en veillant à ne pas trop différer le suivi, les explorations et les traitements (y compris chirurgicaux). De la même façon, ne pas différer les vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal ;
- l'accompagnement des familles, notamment les plus précaires, qui peuvent voir leur situation sociale fortement dégradée, et celles qui sont le terrain de violences connues ou de maladie psychiatrique.

b) Concernant les thérapeutiques plus spécifiques :

- **Oxygénothérapie** : l'oxygénothérapie n'a pas été évaluée dans le cadre du Covid-19 pédiatrique. Elle obéit aux règles en vigueur pour les autres maladies respiratoires.
- **Prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique (MTVE)** : un avis d'experts internationaux (*Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of ISTH SSC*) [91] propose une prévention de la MTE par le port de bas de contention (selon l'âge) et l'administration de faibles doses d'HBPM deux fois / jour en sous-cutané, chez les enfants hospitalisés pour Covid-19 qui ont une élévation significative des D-dimères, ou un facteur de risque surajouté. Ceci inclut les enfants ayant un PIMS/MIS-C. Chez les enfants instables ou ayant une insuffisance rénale sévère, l'héparine intraveineuse en continu est préférable. Le fondaparinux n'est pas recommandé en France chez les moins de 17 ans.
- **Antibiothérapie** : une antibiothérapie présomptive peut être débutée en cas de suspicion de co-infection bactérienne, particulièrement devant un tableau de choc ou de défaillance cardio-circulatoire non étiqueté. Il n'y a pas d'indication à un traitement systématique par azithromycine.
- **Corticothérapie** : à la suite de la publication des premiers résultats de l'essai Recovery, la dexaméthasone (6 mg/j PO ou IV) est recommandée chez l'adulte ayant une forme respiratoire grave pour réduire la mortalité. Bien qu'il n'y ait pas d'études spécifiquement pédiatriques, la recommandation de la dexaméthasone a été étendue par le CDC américain aux enfants nécessitant une ventilation mécanique. La prednisolone, la méthylprednisolone ou l'hydrocortisone sont des alternatives (les équivalences sont : 6 mg dexaméthasone = 40 mg prednisone = 32 mg méthylprednisolone = 160 mg hydrocortisone). La méthylprednisolone est aussi proposée dans les formes PIMS/MIS-C, comme indiqué dans le tableau de l'annexe 6. Les doses doivent être adaptées au poids (1-2 mg/kg/j). La bétaméthasone n'est pas recommandée.
- **Antiviraux** : Il n'existe qu'un nombre très limité de données relatives à la prescription du remdésivir en pédiatrie (cf. avis du HCSP du 25 novembre 2020 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19 partie 1) [1]. Toutefois les CDC/NIH ont prévu une adaptation des doses chez les moins de 12 ans et de 40 kg.
- **Immunomodulateurs** : les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses sont recommandées dans les PIMS/MIS-C (Tableau I). Les biothérapies (anti-TNF : infliximab, anti-IL1 : anakinra, anti-IL6 : tocilizumab) se discutent au cas par cas.

3. Recommandations issues de Sociétés savantes et d'autres organismes.

Plusieurs recommandations concernant le traitement du Covid-19 ont été analysées (hors hydroxychloroquine ± azithromycine, remdésivir, tocilizumab, détaillés dans l'avis du 25 novembre 2020 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19 [92] et sont détaillées en Annexe 7. Il s'agit des recommandations du *National Institutes of Health* (NIH), de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA), de l'OMS, de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESS), du Canada (recommandations gouvernementales), de la Société française d'anesthésie et de réanimation /société de réanimation de langue française (SFAR/SRLF), du groupe de travail spécifique SPILF-SRLF-mission Coreb, des Hôpitaux Universitaires de Genève, de l'Australie, du Royaume uni (NICE UK). Toutes ces recommandations ont été consultées en date du 10 janvier 2021. Toutefois, elles n'analysent pas l'ensemble des traitements ayant pu être proposés. Il a été considéré que l'absence de recommandation positive clairement formulée signifiait la non recommandation.

La synthèse, présentée par traitement, se fonde sur les recommandations, lorsque ces traitements sont abordés.

D'une façon générale, le Gouvernement du Canada indique que tout traitement expérimental ne peut se concevoir que dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés.

Les recommandations sont ainsi diversement formulées :

- Contre l'utilisation du lopinavir/ritonavir (ou d'autre inhibiteur de la protéase), certaines recommandations laissant ouverte une possibilité d'utilisation dans le cadre d'essais cliniques ;
- Le recours au plasma de convalescent n'est pas recommandé en dehors d'essais cliniques ; il en est de même pour les immunoglobulines spécifiques anti SARS-CoV-2 et les associations d'anticorps monoclonaux recombinants humains (REGN10933 et REGN10987) ;
- Contre l'utilisation d'immunoglobulines non spécifiques (sauf dans le cadre d'indication thérapeutique autre que le Covid-19) ;
- Contre l'utilisation de cellules mésenchymateuses hors essais cliniques ;
- Non recommandation ou contre l'utilisation d'immunomodulateurs, qu'il s'agisse d'anti IL-1 (anakinra, canakinumab), anti IL-6 (tocilizumab, sarilumab, siltuximab) hors essais cliniques ;
- Non recommandation ou contre l'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase (acalabrutinib, ibrutinib, zaubrutinib) ;
- Contre l'utilisation des inhibiteurs de la Janus kinase (baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib) en dehors des essais cliniques. A noter une possibilité de recourir à l'association baricitinib + remdésivir chez les patients hospitalisés, non intubés, oxygénorequérants en cas d'impossibilité d'utiliser les corticoïdes (une seule recommandation) ;
- Non recommandation ou contre l'utilisation des interférons hors essais cliniques ;
- Contre l'utilisation de dexaméthasone (ou autre corticoïde) chez les patients non oxygénorequérants, et recommandation positive en faveur de l'utilisation de la dexaméthasone (ou d'un corticoïde alternatif) chez les patients oxygénorequérants non ventilés ou ventilés (cf. l'avis du HCSP du 19 octobre 2020 relatif aux conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés) [93] ;
- Non recommandation ou contre l'utilisation de vitamine C ;
- Non recommandation ou contre l'utilisation de vitamine D, hors essais cliniques ou en cas de déficit à corriger ;
- Non recommandation ou contre l'utilisation du zinc, sauf en dehors de la correction d'un déficit ;
- Contre l'utilisation de l'ivermectine hors essais cliniques ;

Il est recommandé de ne pas interrompre un traitement chronique par AINS, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, chez les patients qui seraient déjà traités pour une indication justifiée.

De la même façon, il est possible de prescrire ces thérapeutiques dans le cadre d'une indication relevant de son AMM.

Mais ces traitements ne doivent pas être utilisés dans le but de prévenir ou de traiter une infection par le SARS-CoV-2 hors essais cliniques.

4. Le HCSP recommande

S'agissant des médicaments suivants dans l'indication « traitement du Covid-19 »

Etant posé que leur éventuelle prescription dans une autre indication, chez un patient atteint de Covid-19 ne doit, en règle, pas être interrompue du seul fait de cette pathologie, sauf intolérance, interaction médicamenteuse...

➤ Traitements spécifiques : immunothérapie et antiviraux

- **Plasma thérapeutique :**

Le HCSP ne modifie pas les recommandations d'utilisation du plasma de convalescents présentées dans le rapport du 23 juillet 2020 :

La prescription et l'administration de plasma thérapeutique doit se faire dans le cadre d'essais cliniques randomisés. Hors essai clinique, l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents doit se faire dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) fixé par décision publiée sur le site de l'ANSM.

- **Anticorps spécifiques neutralisants monoclonaux et polyclonaux ayant une activité spécifique sur le SARS-CoV-2 :**

De ne pas utiliser ces molécules pour le traitement du Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés, en l'état actuel du niveau de leur développement.

Toutefois le HCSP propose (recommandation conditionnelle) pour les AC monoclonaux, en attente d'éléments nouveaux, un accès à titre dérogatoire et après avis multidisciplinaire, à une population cible très restreinte (comme les greffés de cellules souches hématopoïétiques), en hospitalisation et sous réserve d'un monitoring virologique rapproché¹⁶.

- **Immunoglobulines polyvalentes :**

De ne pas utiliser les immunoglobulines polyvalentes pour le traitement du Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés.

Leur usage peut se discuter chez les enfants atteints de *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS).

- **Immunomodulateurs**

De ne pas utiliser les immunomodulateurs pour le traitement du Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés.

Pour le tocilizumab, voir avis HCSP du 25 novembre 2020 [1]

- **Interférons :**

De ne pas utiliser les interférons pour le traitement du Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés.

➤ Médicaments repositionnés :

- **Association fixe lopinavir/ritonavir et autres inhibiteurs de la protéase :**

¹⁶ Actualisation du 8 février 2021

De ne pas utiliser l'association fixe lopinavir-ritonavir, ni les autres inhibiteurs de la protéase, pour le traitement du Covid-19.

- **IEC/ARA2**

De ne pas utiliser d'IEC ou d'ARA2 pour le traitement du Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés.

De ne pas interrompre un traitement au long cours par IEC ou ARA2 en cas de Covid-19 si l'indication pour laquelle il aurait antérieurement été prescrit est validée. Ces traitements peuvent être initiés dans le cadre des indications de leurs AMM chez les patients qui le nécessiteraient et atteints du Covid-19.

- **Ivermectine**

De ne pas utiliser l'ivermectine pour le traitement du Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés.

- **Statines**

De ne pas utiliser les statines pour le traitement du Covid-19 en dehors des essais cliniques randomisés.

➤ **Traitement « standard of care »**

- **Antalgiques et AINS**

- L'usage du paracétamol pour le traitement symptomatique d'une fièvre mal supportée ou de douleurs, selon les modalités habituelles ;
- De ne pas utiliser le paracétamol IV chez les patients de réanimation en dehors d'une fièvre > 40 °C ou d'indication spécifique (patients cérébrolésés par exemple).
- De ne pas introduire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour ces mêmes indications;
- De poursuivre, en cas de Covid-19, les AINS prescrits pour une autre indication dans l'attente d'une réévaluation par le médecin prescripteur ;

- **Anti infectieux**

- **En médecine ambulatoire**

- o de ne pas prescrire systématiquement une antibiothérapie en cas de suspicion diagnostique de Covid-19 ou de Covid-19 confirmé y compris pour les patients recevant un traitement immunomodulateur ou une corticothérapie ;
- o de suivre les recommandations SPILF/SRLF/AFFSAPS de 2011 en cas de suspicion d'infection bactérienne des voies respiratoires hautes associée au covid-19 (<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-princ-messages.pdf>) ;
- o de suivre les recommandations SPILF/SPLF/AFFSAPS de 2010 en cas de suspicion d'infection respiratoire basse bactérienne associée au covid-19 (https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf) .

- **En hospitalisation en service de médecine**

- o **Patient hospitalisé pour suspicion de Covid-19**

- De ne pas débiter systématiquement une antibiothérapie dans l'attente des résultats, en l'absence de signe de gravité ;

- De suivre les recommandations de la SPILF de 2010 en cas de BPCO associée à la suspicion de covid-19 (<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf>);
- De prescrire une antibiothérapie en cas de suspicion de pneumopathie bactérienne associée à la suspicion de covid-19 (cf. avis anti infectieux et rapport 23 juillet).
- **Patient hospitalisé pour Covid-19 confirmé**
 - de ne pas prescrire systématiquement une antibiothérapie ;
 - de réaliser un bilan microbiologique et dans l'idéal une tomodensitométrie thoracique si des signes de surinfection apparaissent (reprise de la fièvre associée à une toux grasse, des expectorations purulentes, ...). Une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique 1 g x 3 /j (pristinamycine 1 g x 3/j si allergie vraie aux bêta-lactamines) ou céphalosporines de 3ème génération (C3G) en première intention peut être débutée dans cette situation et doit être réévaluée après résultats du bilan effectué.
- **En réanimation :**

d'appliquer les recommandations antérieures du HCSP [90,94].
- **En EHPAD :**

d'appliquer les recommandations antérieures du HCSP [90,94]

 - Patient avec suspicion de Covid-19 (premiers patients de l'Ehpad) :

Le HCSP recommande s'il existe des signes cliniques de pneumopathie sans critère d'hospitalisation, de suivre la mise au point SPILF/AFSAPSS 2010 [21] sur les infections respiratoires basses en attendant les résultats du diagnostic biologique de Covid-19.
 - Patient atteint de Covid-19 confirmé ou avec symptômes évocateurs dans une Ehpad où circule le virus :
 - Evaluer l'intérêt de l'hospitalisation (hotline gériatrique) pour des raisons individuelles ou collectives
 - Un résident avec des critères d'hospitalisation même sans critère de réanimation et sans limitation de soin édictée au préalable doit être hospitalisé sauf décision collégiale (accord entre hotline et médecin coordonnateur ou traitant).

Si le patient reste en Ehpad :

S'il est atteint de Covid-19 confirmé et que les symptômes présentés sont à rattacher à l'infection Covid-19, il n'y a pas d'indication à prescrire une antibiothérapie. La surveillance du patient s'effectuera selon les modalités convenues.

Si l'infection à SARS-CoV-2 est prouvée ou suspectée et s'il existe une toux productive isolée : pas d'antibiothérapie.

 - En cas d'antécédent de BPCO : se référer aux critères de prescription des antibiotiques (tableau 9 de la mise au point 2010),
 - En cas d'expectoration purulente ET d'augmentation de la dyspnée, une antibiothérapie peut être prescrite dans le cadre strict des recommandations et mise au point sur les infections respiratoires basses de 2010 [95].

En cas de Covid-19 confirmé ou suspect mais avec signes de gravité, l'antibiothérapie sera débutée par amoxicilline-acide clavulanique (PO ou IV) ou ceftriaxone si l'administration orale est impossible.

- **Place du traitement par oseltamivir**

La possibilité de co-infections SARS-CoV-2 et virus grippal en période de circulation contemporaine des deux virus ne modifie pas les recommandations du HCSP de 2018 quant à la prescription d'oseltamivir (cf. avis relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière) [96].

L'oseltamivir doit donc n'être prescrit que dans les situations retenues dans l'avis du HCSP de 2018 [96].

- **Corticoïdes**

1) Prescription d'une corticothérapie chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec des symptômes évoluant depuis une semaine au moins :

- en service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique ;
- avec oxygéno-requérance définie par une $\text{SpaO}_2 \leq 94\%$ en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
- âgés de moins de 70 ans
- après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale ;
 - o chez les patients âgés de plus de 70 ans ;
 - o chez les femmes enceintes.

2) Prescription de dexaméthasone (DXM), 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, prescription 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 prescription 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) 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) Ne pas prescrire de corticoïdes chez les patients hospitalisés non oxygéno-requérants.

5) En période et/ou zone de circulation très active du virus SARS-CoV-2, ne pas prescrire de corticoïdes en routine chez les patients non hospitalisés ; cependant, en cas de maintien à domicile de patients oxygénorequérants, stables et sans signe de gravité, une prescription de dexaméthasone pourrait être discutée.

Cette prescription doit toutefois respecter les conditions définies par la HAS précisant à minima :

- les patients cibles,
- les objectifs,
- les indications, et contre indications,
- les modalités de traitement et de surveillance.

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

7) Chez les enfants atteints de PIMS (*pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*), une corticothérapie par méthylprednisolone à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j pendant au moins 5 jours.

➤ Vitamines

- De ne pas prescrire de vitamine C pour le traitement du Covid-19 ;
- De ne pas prescrire de vitamine D pour le traitement du Covid-19 en dehors des indications de supplémentation [97] ;
- De ne pas prescrire de zinc pour le traitement du Covid-19, en l'absence de données disponibles le justifiant.

Au total

Un an après le début de l'épidémie, après deux vagues épidémiques majeures, et la poursuite de la circulation du virus, le HCSP constate :

- 1) Que les réponses robustes obtenues, qu'il s'agisse de traitement spécifique ou non, reposent sur des essais prospectifs randomisés de grande envergure (*Solidarity, Recovery, Discovery*). Les résultats de ces essais ont conduit à écarter certaines molécules initialement repositionnées et l'essai *Recovery* a permis de formuler une recommandation conditionnelle pour la corticothérapie (pour certains profils de patients conformément aux avis du HCSP des 19 octobre et 5 novembre 2020 [93,98]). Des progrès conséquents ont été réalisés dans le SOC, qu'il s'agisse de la prescription de corticoïdes ou d'oxygénothérapie à haut débit, qui contribuent à améliorer le pronostic des formes graves.
- 2) L'impossibilité, à ce jour, compte tenu de l'absence d'une démonstration d'efficacité reposant sur des bases robustes, de formuler des recommandations en faveur de la prescription d'immunomodulateurs, d'Ac monoclonaux ou polyclonaux, de médicaments à effets antiviral attendu, de médicaments repositionnés et de traitements adjuvants. Si certaines pistes sont ouvertes dans des essais de phase précoce phase 2/phase 3, le HCSP ne recommande pas leur utilisation en dehors d'essais cliniques randomisés.

Dès lors, le HCSP rappelle que le traitement dit « standard of care » demeure la référence pour la prise en charge hospitalière comme ambulatoire.

De plus, le HCSP rappelle et recommande, de poursuivre les inclusions dans les essais cliniques prospectifs, comparatifs, contrôlés, randomisés.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 28 janvier 2021 par le bureau du Collège du Haut Conseil de la santé publique, 9 membres présents sur 9, aucun conflit d'intérêts signalé, 9 votes pour, 0 vote contre, 0 abstention.

Références

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis du 25 novembre 2020 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>
2. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, 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. 04 2020;324(5):460-70.
3. Barcells M, Rosas L, Le Corre N, et al. Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial | medRxiv [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.17.20196212v1>
4. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Molina RM de, Torres F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv. 29 sept 2020;2020.08.26.20182444.
5. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. 24 nov 2020;
6. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, 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. 22 2020;371:m3939.
7. Gharbharan A, Jordan C, GeurtsvanKessel C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial | medRxiv [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>
8. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med. 6 janv 2021;
9. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. N Engl J Med. 13 janv 2021;0(0):null.
10. Hueso T, Poudroux C, Péré H, Beaumont A-L, Raillon L-A, Ader F, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. Blood. 12 2020;136(20):2290-5.
11. Yang L, Liu W, Yu X, Wu M, Reichert JM, Ho M. COVID-19 antibody therapeutics tracker: a global online database of antibody therapeutics for the prevention and treatment of COVID-19. Antib Ther. 18 févr 2020;3(3):205-12.
12. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, van Haperen R, Osterhaus ADME, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 4 mai 2020;11(1):2251.
13. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 28 mars 2020;ciaa344.
14. Zost SJ, Gilchuk P, Chen RE, Case JB, Reidy JX, Trivette A, et al. Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. Nat Med. sept 2020;26(9):1422-7.

15. Shah M, Ahmad B, Choi S, Woo HG. Mutations in the SARS-CoV-2 spike RBD are responsible for stronger ACE2 binding and poor anti-SARS-CoV mAbs cross-neutralization. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:3402-14.
16. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 28 oct 2020;
17. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, 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 [Internet]*. 21 janv 2021 [cité 3 févr 2021]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775647>
18. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 17 déc 2020;NEJMoa2035002.
19. Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584(7821):443-9.
20. Vanhove B, Duvaux O, Rousse J, Royer P-J, Evanno G, Ciron C, et al. High neutralizing potency of swine glyco-humanized polyclonal antibodies against SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 7 août 2020;2020.07.25.217158.
21. Tzilas V, Manali E, Papiris S, Bouros D. Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of COVID-19: A Promising Tool. *Respiration*. 19 nov 2020;1-3.
22. Mascolo S, Carleo MA, Contieri M, Izzo S, Perna A, De Luca A, et al. SARS-CoV-2 and inflammatory responses: from mechanisms to the potential therapeutic use of intravenous immunoglobulin. *J Med Virol*. 5 nov 2020;
23. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect*. août 2020;81(2):318-56.
24. Sánchez Cadena AD, Negreira Caamaño M, Pérez Serrano R, Porras Leal ML. Intravenous immunoglobulins: A therapeutic alternative to consider in kidney transplant patients with COVID-19. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 25 mai 2020;
25. Sanofi provides update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 trial in severe and critically ill COVID-19 patients outside the U.S. - Sanofi [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00>
26. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support [Internet]. *Respiratory Medicine*; 2020 avr [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.01.20048561>
27. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 23 oct 2020;370(6515):eabd4570.
28. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 7 août 2020;369(6504):718-24.
29. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2 déc 2020;NEJMoa2023184.

30. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* nov 2020;S2213260020305117.
31. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 20 2020;64(9).
32. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl.* 5 oct 2020;
33. Gregoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ, Veyrac G, Lecomte R, Boutoille D, et al. Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients. *J Antimicrob Chemother.* 01 2020;75(9):2702-4.
34. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res.* sept 2013;99(3):301-6.
35. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J.* 1 mai 2012;443(3):851-6.
36. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177:104760.
37. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787.
38. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):762-5.
39. Jung S-Y, Choi JC, You S-H, Kim W-Y. Association of Renin-angiotensin-aldosterone System Inhibitors With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)- Related Outcomes in Korea: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 19 nov 2020;71(16):2121-8.
40. Son M, Seo J, Yang S. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19 Infection in South Korea. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2020;76(3):742-9.
41. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA.* 14 juill 2020;324(2):168-77.
42. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, Messinger Cayetano S, Alvarez RA, Kouroupis D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID -19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *STEM CELLS Transl Med.* 5 janv 2021;sctm.20-0472.
43. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* mai 2020;46(5):854-87.

44. Chu DK, Kim LH-Y, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 28 2018;391(10131):1693-705.
45. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 12 mars 2020;382(11):999-1008.
46. Rabec C, Gonzalez-Bermejo J. Procédure de prise en charge pneumologique hors réanimation des patients hospitalisés dans le cadre de la pandémie COVID19 [Internet]. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/04/Groupe-GAVO2-Procedure-de-prise-en-charge-pneumologique-hors-rea-des-patients-hospitalises-dans-le-cadre-de-la-pandemie-COVID19-Avril-2020.pdf>
47. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5.
48. Rabec C, Gonzalez-Bermejo J, Respiratory Support, Chronic Care Group GAVO 2 of the French Society of Respiratory Diseases SPLF, GAVO 2 collaborators. Respiratory support in patients with COVID-19 (outside intensive care unit). A position paper of the Respiratory Support and Chronic Care Group of the French Society of Respiratory Diseases. *Respir Med Res*. 27 mai 2020;78:100768.
49. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 30 janv 2020;24(1):28.
50. Hallifax RJ, Porter BM, Elder PJ, Evans SB, Turnbull CD, Hynes G, et al. Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1).
51. Kelly NL, Curtis A, Douthwaite S, Goodman A, Camporota L, Leach R, et al. Effect of awake prone positioning in hypoxaemic adult patients with COVID-19. *J Intensive Care Soc*. 24 sept 2020;175114372096124.
52. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):765-74.
53. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 06 2020;24(1):597.
54. Elharrar X, Trigui Y, Dols A-M, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 9 juin 2020;323(22):2336.
55. Société de pneumologie de langue française. Rappels réglementaires et techniques pour l'oxygénothérapie de courte durée au domicile, dans le contexte de patients atteints de Covid-19 grave hors milieu pneumologique. Version 2 du 6/11/2020 [Internet]. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/11/SPLF-COVID19-FOCUS02-06112020.pdf>

56. Lund L, Kristensen K, Reilev M, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *Plos Med.* 8 sept 2020;17(9):e1003308-e1003308.
57. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 17 sept 2020;
58. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):777-80.
59. Dentali F, Mumoli N, Prisco D, Fontanella A, Di Minno MND. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost.* 28 2017;117(3):606-17.
60. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 27 2018;2(22):3198-225.
61. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. 2020 [cité 25 nov 2020]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
62. Kamel AM, Sobhy M, Magdy N, Sabry N, Farid S. Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Rev Med Virol.* 6 oct 2020;e2180.
63. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S, et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 3 août 2020;9(8).
64. Tritschler T, Mathieu M-E, Skeith L, Rodger M, Middeldorp S, Brighton T, et al. Anticoagulant interventions in hospitalized patients with COVID-19: A scoping review of randomized controlled trials and call for international collaboration. *J Thromb Haemost JTH.* 5 sept 2020;
65. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 16 2020;75(23):2950-73.
66. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* juin 2020;120(6):937-48.
67. 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 Lond Engl.* 19 2020;24(1):364.
68. Fontana P, Casini A, Robert-Ebadi H, Glauser F, Righini M, Blondon M. Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guidelines. *Swiss Med Wkly.* 15 2020;150:w20301.
69. 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 JTH*. août 2020;18(8):1859-65.
70. Bhalla V, Abdel-Latif A, Bhalla M, Ziada K, Williams MV, Smyth SS. Meta-Analysis Comparing the Efficacy, Safety, and Cost-Benefit of Direct Acting Oral Anticoagulants Versus Enoxaparin Thromboprophylaxis to Prevent Venous Thromboembolism Among Hospitalized Patients. *Am J Cardiol*. 01 2018;122(7):1236-43.
 71. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama M-M, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 6 juill 2010;153(1):8-18.
 72. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA*. 15 avr 2020;
 73. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci*. 2020;63(4):606-9.
 74. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 22 avr 2020;
 75. Konala VM, Adapa S, Naramala S, Chenna A, Lamichhane S, Garlapati PR, et al. A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep*. déc 2020;8:2324709620934674.
 76. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 17 septembre 2020 relatif à la préparation des épidémies de virus hivernaux en période de circulation du SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=920>
 77. Townsend L, Hughes G, Kerr C, Kelly M, O'Connor R, Sweeney E, et al. Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC-Antimicrob Resist*. sept 2020;2(3):dlaa071.
 78. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2020;26(10):1395-9.
 79. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. févr 2020;395(10223):497-506.
 80. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. mars 2020;S0140673620305663.
 81. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 15 2020;395(10223):507-13.
 82. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 31 juill 2020;

83. Vaughn VM, Gandhi T, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Co-infection in Patients Hospitalized with COVID-19: A Multi-Hospital Cohort Study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 21 août 2020;
84. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 22 juill 2020;
85. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. Clin Infect Dis. 12 août 2020;ciaa1177.
86. Copin M-C, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. Intensive Care Med. 2020;46(6):1124-6.
87. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?'. BMJ Open Respir Res. sept 2020;7(1):e000724.
88. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, 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. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;203:105751.
89. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). Postgrad Med J. 12 nov 2020;
90. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du 23 juillet 2020 relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
91. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. J Thromb Haemost JTH. nov 2020;18(11):3099-105.
92. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques (25/11/2020) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 nov [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>
93. Haut Conseil de la Santé Publique. avis du 19 octobre 2020 : Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=935>
94. Haut Conseil de la Santé Publique. avis du 18 mai 2020 relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=849>
95. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations sur l'usage des anti infectieux [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 mai [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=849>

-
96. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 16 mars 2018 relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière. [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>
97. Souberbielle J, Cormier C, Cavalier E, et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1169833019300821?via%3DiHub>
98. Haut Conseil de la Santé Publique. avis du 5 novembre 2020 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 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=955>
99. Alanio A, Dellièvre S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 1 juin 2020;8(6):e48-9.
100. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 2020;202(1):132-5.
101. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*. août 2020;46(8):1524-35.
102. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis*. 28 juill 2020;ciaa1065.
103. White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 29 août 2020;
104. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 7 mai 2020;382(19):1787-99.
105. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl*. 28 2020;395(10229):1033-4.
106. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. févr 2016;44(2):275-81.
107. Soo YOY, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KKS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juill 2004;10(7):676-8.
108. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. janv 2005;24(1):44-6.
-

-
109. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. sept 2005;24(9):583-91.
110. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest*. 1 sept 2020;130(9):4791-7.
111. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. sept 2020;95(9):1888-97.
112. Rogers R, Shehadeh F, Mylona EK, Rich J, Neill M, Touzard-Romo F, et al. Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 10 oct 2020;
113. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. nov 2020;26(11):1708-13.
114. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 17 juill 2020;
115. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 6 oct 2020;324(13):1307-16.
116. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. mars 2020;8(3):267-76.
117. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 6 oct 2020;324(13):1330-41.
118. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 18 sept 2020;
119. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralte García G, Gómez >Cortés B, Tagarro A, et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr*. oct 2020;S1695403320304197.
120. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 5 déc 2020;

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé**De :** SALOMON, Jérôme (DGS)**Envoyé :** mardi 27 octobre 2020 18:51**À :** HCSP-SECR-GENERAL; CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP)**Objet :** Recommandations actualisées concernant la prise en charge des patients COVID**Importance :** Haute

Monsieur le Président, cher Franck,

Au vu des dernières données publiées relatives à l'HCQ, le remdésivir et le tocilizumab, que nous vous avons transmises dès que nous en avons eu connaissance, nous souhaiterions disposer de vos recommandations actualisées concernant la prise en charge des patients atteints de la Covid-19 afin de guider au mieux le choix des cliniciens.

Par ailleurs, au vu des dernières informations relatives à la prise en charge à domicile ou en structure de soins des cas de Covid-19 suspectés ou confirmés, nous souhaiterions également disposer de recommandations actualisées concernant à la fois les modalités de prise en charge, dans les différents secteurs de l'offre de soins (ville, établissements de santé en hospitalisation conventionnelle et réanimation, soins de suite et réadaptation, établissements médico-sociaux), en particulier les traitements médicamenteux étiologiques et préventifs ainsi que les dispositifs médicaux nécessaires à mettre en œuvre à chaque phase de la maladie eu égard à l'évolution des connaissances et des enseignements de la première vague épidémique. Votre analyse pourra préciser les stratégies de prise en charge précoces visant à limiter les formes graves et les hospitalisations.

Je souhaite pouvoir disposer de vos préconisations concernant les molécules citées dans le 1^{er} paragraphe pour le 2 novembre 2020. S'agissant de la mise à jour des recommandations de prise en charge dans les différents secteurs de l'offre de soins, votre avis est attendu pour le 5 novembre 2020.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Amitiés,

Jérôme



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Direction générale
de la santé**

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Membres du groupe de travail

Claire ANDREJAK, CHU Amiens, SPLF

Marc BONNEFOY, HCSP, Cs maladies chroniques

Dominique BONNET-ZAMPONI, Cs 3SP

Daniel CAMUS, HCSP, Cs MIME

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME, Pilote du groupe de travail

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME

Catherine LEPORT, CHU Bichat

Charles-Edouard LUYT, APHP, La Pitié Salpêtrière

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME

Nathalie MORGENSZTEJN, ANSM

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Nadia SAIDANI, CH Cornouaille, groupe SPILF Emergences

Sylvie VAN DER WERF, CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe)

Personnes auditionnées

Claudine BERR, INSERM

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP, Cs maladies chroniques

Gaetan GAVAZZI, SFGG

Marc LEONE, SFAR

Xavier LESCURE, COREB, APHP, Bichat

Louis Rachid SALMI, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), Bordeaux

Jean-François TIMSIT, APHP, Bichat

SG HCSP

Sylvie FLOREANI

Annexe 3 : Cas d'aspergillose pulmonaire associée au SARS-CoV-2 (CAPA)

Depuis mai 2020, plusieurs publications rapportant des cas d'aspergillose pulmonaire invasive associée au SARS-CoV-2 (CAPA) chez des patients sous ventilation mécanique ont complété les précédentes études citées dans le rapport du 23 juillet 2020 [90]. La fréquence des CAPA reste difficile à déterminer car les critères de définition de l'aspergillose pulmonaire diffèrent selon les études : de 30 % [99] à 10 % des patients en réanimation [100]. En effet, le diagnostic peut être « surestimé » en cas de colonisation des voies aériennes ou d'une contamination des prélèvements, ou à l'inverse, il peut être « sous-estimé » du fait des difficultés de réalisation des biopsies des voies aériennes ou des prélèvements par brossage ou lavage broncho alvéolaire (LBA) pour mise en culture qui, si elle est positive, constitue un argument fort pour une aspergillose pulmonaire prouvée. Les premiers cas de CAPA étaient définis selon l'algorithme AspiCU, définition de l'aspergillose adaptée aux patients hospitalisés en soins critiques (introduisant la notion d'aspergillose putative) jusqu'à la publication de Verweij [101] proposant d'utiliser la définition des aspergilloses associées à la grippe (influenza associated pulmonary aspergillosis IAPA) (cf Annexe 1) Il existe cependant quelques différences entre IAPA et CAPA, en particulier la faible positivité du test galactomannane sérique dans les CAPA (annexe 3).

Il est difficile de préciser la mortalité imputable à l'aspergillose pulmonaire dans ce contexte. Dans une cohorte de patients italiens intubés [102], suivant un protocole de diagnostic d'aspergillose rigoureux, le taux de mortalité à 30 jours chez les patients atteints de CAPA était significativement plus important que chez les patients indemnes d'aspergillose. Les patients CAPA qui avaient reçu un traitement par voriconazole, avaient un taux de mortalité à 30 jours significativement plus bas que ceux qui ne l'avaient pas reçu. Des résultats similaires ont été obtenus dans une cohorte de patients au Royaume Uni [103].

Le diagnostic de CAPA doit être recherché une fois par semaine chez les patients sous ventilation mécanique dès qu'il existe une des situations cliniques suivantes associée à des modifications de l'imagerie pulmonaire spécifiques ou non: fièvre persistante depuis 3 jours sous antibiothérapie, rechute fébrile après 48h d'antibiothérapie, aggravation d'une dyspnée ou de la fonction respiratoire en dépit d'une antibiothérapie et d'une ventilation adaptée, douleur thoracique, épanchement pleural, hémoptysie. L'immunodépression ou une pathologie respiratoire chronique sont des facteurs de risque. La démarche diagnostique doit suivre celle définie pour les IAPA (annexe).

Le traitement est instauré en cas d'aspergillose prouvée ou probable (ou putative). Il repose en première ligne sur le voriconazole intra veineux à 6 mg/kg/12h le premier jour puis 4 mg/Kg/12h les jours suivants. Le posaconazole ou l'isavuconazole efficaces sur l'*Aspergillus*, sont des alternatives thérapeutiques. Le choix de ces traitements prend en compte la sensibilité de la souche aspergillaire quand elle peut être isolée, les interactions médicamenteuses possibles et les comorbidités du patient. Un suivi des dosages de ces molécules est souhaitable.

Tableau a) : définition des aspergilloses associées à l'infection influenza [101]

Table 1 Proposed case definition for IAPA in ICU patients

Entry criteria: influenza-like illness + positive influenza PCR or antigen + temporally relationship		
	<i>Aspergillus</i> tracheobronchitis	IAPA in patients without documented <i>Aspergillus</i> tracheobronchitis
Proven	Biopsy or brush specimen of airway plaque, pseudomembrane or ulcer showing hyphal elements and <i>Aspergillus</i> growth on culture or positive <i>Aspergillus</i> PCR in tissue	Lung biopsy showing invasive fungal elements and <i>Aspergillus</i> growth on culture or positive <i>Aspergillus</i> PCR in tissue
Probable	Airway plaque, pseudomembrane or ulcer and at least one of the following: Serum GM index > 0.5 or BAL GM index $\geq$ 1.0 or Positive BAL culture or Positive tracheal aspirate culture or Positive sputum culture or Hyphae consistent with <i>Aspergillus</i>	A: Pulmonary infiltrate and at least one of the following: Serum GM index > 0.5 or BAL GM index $\geq$ 1.0 or Positive BAL culture OR B: Cavitating infiltrate (not attributed to another cause) and at least one of the following: Positive sputum culture or Positive tracheal aspirate culture

Tableau b) : comparaison entre les aspergilloses invasives associées à influenza et celles associées au SARSCoV-2 [101]

Factor	IAPA	CAPA
Host/Risk	57% EORTC/MSGERC host factor negative [9] IAPA associated with corticosteroid use [7]	85% EORTC/MSGERC host factor negative [59, 60] IPA developed in SARS-2003-infected patients receiving corticosteroids [61] Lymphopenia and chemokine-producing monocyte-derived FCN1 + macrophages causing hyperinflammation [62]
Virus	Cell entry through sialic acids-2,6Gal epithelial layer in lung including larger airways [63] Immune modulation by suppression of the NADPH oxidase complex [65]	Cell entry through ACE2: type 2 pneumocytes and ciliated cells [64] No evidence for immunomodulatory effect on known antifungal host defense mechanisms, although this has not been extensively studied yet
Fungal infection	Invasive <i>Aspergillus</i> tracheobronchitis in up to 55% of patients [7-9] Median time between ICU admission and IAPA diagnosis 2-3 days [7-9]	Invasive <i>Aspergillus</i> tracheobronchitis not yet reported [59, 60] Median time between ICU admission and CAPA diagnosis 6 days [59]
<i>Aspergillus</i> diagnostics	BAL GM positive in > 88% [7-9] Serum GM positive in 65% [7-9]	BAL GM commonly positive, diagnostic performance currently unknown [59, 60] Serum GM positive in 3 of 14 (21%) COVID-19 patients [59, 60]
Secondary infections	In 80 of 342 (23.4%) ICU patients, most frequent pathogens <i>S. pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>S. aureus</i> [66]	In four of 13 (31%) ICU patients, pathogens not specified [67]
ICU mortality	45% in IAPA compared with 20% in influenza without IAPA ($p < 0.0001$) [9]	33% in CAPA cases compared with 17% in COVID-19 without CAPA ($p = 0.4$) [59] (although mortality rates due to COVID-19 without CAPA vary enormous between countries and we have no clear data yet on the true mortality in ICU of COVID-19)

Annexe 4 : Soins de réanimation (hors hydroxychloroquine, Remdésivir et Tocilizumab)

(document mis à jour en novembre 2020)

1. Association fixe lopinavir/ritonavir

Les résultats de l'essai clinique randomisé contrôlé de Cao et al publié dans le *NEJM* en mars 2020 [104] rapportaient une absence de différence significative de détection du virus au cours de traitement, une diminution de durée des symptômes d'un jour mais des effets secondaires plus fréquents dans le sous-groupe des 99 patients traités par lopinavir-ritonavir en comparaison au groupe contrôle. Dans une analyse *post-hoc*, sans ajustement, la guérison clinique est obtenue plus rapidement (16 jours vs. 17 jours) et la mortalité est plus faible (19 % vs 27,1 %) dans le sous-groupe des sujets ayant été traités moins de 12 jours après le début des symptômes.

Vu l'importance de l'étude SOLIDARITY, et malgré sa publication en pre-print (absence de relecture par les pairs), accepté pour publication dans le *NEJM*, les résultats de cette étude ont été retenus : ils confirment l'absence d'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir dans le traitement des infections à SARS-CoV-2. Dans cet essai multicentrique se déroulant dans 405 hôpitaux de 30 pays, 11 266 adultes ont été randomisés parmi eu 1399 patients ont reçu du lopinavir/r, comparés à 1372 patients ayant reçu un traitement SOC, 651 de l'Interféron plus lopinavir/r, comparés à 679 patients ayant reçu un traitement SOC. Le taux de mortalité n'était pas significativement différent entre le bras lopinavir/r et le bras contrôle (RR=1 [0,79-1,25], p=0,97). Aucune différence significative n'a pu mettre en évidence une réduction de la mortalité (chez les patients non ventilés ou tout autre sous-groupe de caractéristiques), de la durée d'hospitalisation ou de l'initiation d'une ventilation.

Par conséquent il n'est pas recommandé de prescrire l'association fixe lopinavir / ritonavir dans les infections à SARS-CoV-2 que ce soit dans les formes modérées ou sévères.

2. Traitements expérimentaux / en cours d'évaluation

a) Anti-IL1

Dans le contexte pro-inflammatoire lié au Covid-19 dans sa forme sévère, qui inclut des réactions cytokiniques en cascade, un traitement par anti-IL1 (Anakinra - Kineret) a été proposé comme option thérapeutique [105]. Un essai clinique de phase 3 randomisé contrôlé a été réalisé dans le sepsis compliqué de syndrome d'activation macrophagique, montrant une amélioration significative de la survie du sous-groupe des patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée avec dysfonction hépatique sous Anakinra (faible effectif de 43 patients) [106]. Un essai clinique de phase 1, préliminaire, est en cours aux USA (NCT02780583). Des protocoles d'essais cliniques ont été déposés par une équipe italienne pour évaluer l'intérêt de l'Anakinra et de l'Emapalumab dans le Covid-19 sévère (NCT04324021). Il n'existe pas actuellement d'étude prospective randomisée fournissant un niveau de preuve suffisant pour prescrire les anti-IL1. Enfin, l'analyse des données de l'essai clinique ANACONDA-Covid-19 a montré une surmortalité précoce dans le groupe de patients traités par Anakinra associé à des soins standards optimisés par rapport au groupe de patients traités par soins standards optimisés seuls. Pour cette raison, les inclusions dans les

essais cliniques évaluant l'Anakinra dans le traitement du Covid-19 ont été transitoirement suspendues par l'ANSM.

b) Plasma de convalescents inactivé (version de novembre 2020)

Utilisé en dernier recours chez des patients atteints du SARS-CoV dont l'état continuait de s'aggraver malgré une corticothérapie [107,108], ou un traitement par ribavirine et corticothérapie [109], le traitement par plasma de convalescent était associé à des durées d'hospitalisation plus courtes et une mortalité plus faible.

Plus de 80 essais cliniques (dont NCT04292340, NCT04323800, ChiCTR2000030010, ChiCTR2000030627, ChiCTR2000030039, ChiCTR2000030929, ChiCTR2000030702, NCT04333251, ChiCTR2000029850, NCT04332835...) sont recensées sur les bases de référencement aux Etats Unis, en Asie, en Amérique du sud et en Europe dont une étude française, qui d'une part (volet EFS avec l'étude PlasmaCoV2) vise à collecter des plasma de convalescents (90 patients pour au moins 180 dons de plasma correspondant à 540 unités de 200 mL) et d'autre part (volet clinique avec l'étude CoviPlasm un des bras de l'étude CORIMUNO-19) vise à étudier l'effet de l'injection de plasma de convalescents chez des patients hospitalisés pour Covid-19. Les inclusions ont débuté de façon différée avec un objectif d'inclusion de 60 patients (EudraCT 2020-001246-18).

L'étude de la tolérance du traitement par plasma de convalescent dans le cadre du programme « expanded access » de la FDA américaine (NCT04338360) chez les 5000 premiers patients bénéficiaires atteints de Covid-19 sévère ou critique décrit moins de 1 % d'effets secondaires sévères dans les 4h suivant la transfusion, qui incluent la mortalité (n=4), l'OAP post-transfusionnel (TACO, n=7), le syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI, n=11), la réaction allergique sévère post-transfusionnelle (n=3) [110]. La mortalité à J7 estimée par Kaplan-Meier était de 14,9 %, pour une mortalité observée de 12 % (n=602), et correspondant à 16,7 % (n=456) des 3316 patients ayant séjourné en soins intensifs/réanimation et 11,2 % (n=146) des 1682 patients ayant séjourné exclusivement en service de médecine.

Une mise à jour de ces résultats, cette fois chez les 20000 premiers patients a été publiée en septembre, toujours dans le même cadre, et rapportait là encore moins de 1 % d'effets secondaires sévères dans les 4 heures suivant la transfusion, dont 0,05 % mortalité (n=63), 0,18 % TACO (n=36), 0,1 % TRALI (n=21), 0,1 % de réactions allergiques sévères post-transfusionnelles (n=21) [111]. La mortalité observée à J7 était de 12,96 % (n=2592), et correspondait à 15,62 % (n=1806) des 11560 patients ayant séjourné en soins intensifs/réanimation et 9,28 % (n=772) des 8323 patients ayant séjourné exclusivement en service de médecine. Dix-sept patients avec une lymphopénie B profonde, des symptômes du Covid-19 persistants, une absence de séroconversion et une RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur sang ont été traités par 4 unités de plasma de convalescent [10]. A l'exception d'un patient, décédé des suites d'une pneumopathie bactérienne acquise sous ventilation mécanique, tous se sont cliniquement améliorés en l'espace de 48h. Ces résultats soulignent l'intérêt du plasma de convalescent chez les patients incapables de développer une réponse immunitaire humorale spécifique du SARS-CoV-2.

Un essai clinique randomisé ouvert (ChiCTR2000029757) incluant 103 patients atteints de Covid-19 à un stade sévère ou critique a été publié après arrêt précoce des inclusions par manque de patients incluables avec la diminution de l'incidence de la maladie [2]. Dans les 28 jours suivant le traitement, il n'a pas permis de montrer de différence statistiquement significative en terme de délai d'amélioration clinique et en

terme de taux de guérison (51,9 % versus 43,1 %, effectifs faibles) entre le groupe traité par plasma de convalescent (n=52) et le groupe SOC (n=51).

Le traitement par plasma de convalescent au sein d'une cohorte rétrospective de 64 patients hospitalisés pour Covid-19 sévère en comparaison à un groupe contrôle de 177 patients appariés était associé à une réduction non significative de la mortalité intra-hospitalière (12,5 vs 15,8 %). Le délai médian de sortie de l'hôpital, de 8 jours dans les 2 groupes, était équivalent [112].

Dans une cohorte de patients atteints de Covid-19 sévères à critiques, une étude comparative rétrospective cas-témoin appariée et ajustée sur un score de propension [113] décrivait une aggravation à J14 des besoins en oxygène chez 17,9 % du groupe traité par plasma de convalescent (n=39) vs 28,9 % du groupe contrôle. La courbe de survie semblait améliorée chez les patients ayant reçu du plasma (HR ajusté 0,34, IC95 % 0,13-0,89, p 0,027 selon χ^2).

Au total, le plasma de convalescent peut être envisagé dans un contexte d'essais cliniques ou à titre compassionnel après RCP, pour une population spécifique, dans le cadre d'une administration encadrée par la tenue d'un registre.

c) Corticothérapie

Les résultats intermédiaires de l'essai clinique randomisé en ouvert Recovery (NCT04381936) publiés en juillet 2020 [114], rapportent une réduction de mortalité à J28 chez les patients traités par dexaméthasone (DXM) 6 mg/jour pendant 10 jours en comparaison au SOC (22,9 % versus 25,7 %, aOD: 0,83 ; IC 95 % [0,75 - 0,93], P<0,001). Cette différence était significative dans les sous-groupes recevant une oxygénothérapie. Ainsi, dans le sous-groupe des patients sous ventilation mécanique au moment de la randomisation, la mortalité à J28 était inférieure dans le groupe DXM par rapport au SOC (29 % vs 40,7 %, aOD : 0,64 ; IC à 95 % [0,51-0,81]). Cette différence était également retrouvée dans le groupe sous oxygénothérapie sans support de ventilation mécanique avec une mortalité à J28 de 23,3 % dans le bras DXM versus 26,2 % dans le SOC (aOD : 0,82 ; 95 % IC [0,72-0,94]). Cette analyse ne mettait cependant pas en évidence de bénéfice de la DXM pour les patients sans oxygénothérapie.

Il s'agit des premières données solides méthodologiquement dont nous disposons pour prendre en charge les patients présentant une forme sévère de Covid-19 et requérant une oxygénothérapie (invasive ou non invasive).

Depuis, ces données ont été complétées par d'autres essais randomisés ou des métaanalyses et viennent confirmer l'intérêt de la DXM dans les infections sévères à SARS-CoV-2. Les résultats des essais randomisés de Tomazini et al (NCT04327401) publiés en septembre 2020 [115] et de Villar et al en mars 2020 [116] (NCT01731795) concluaient également à un bénéfice de la DXM par rapport au SOC.

Respectivement, sur les 299 patients inclus, 151 ont été randomisés dans le bras DXM et 148 dans le bras SOC. Dans les 28 premiers jours, les patients du groupe DXM avaient en moyenne 6,6 jours sans ventilateur (95 % IC, 5,0-8,2) vs 4,0 jours (95 % IC, 2,9-5,4) dans le groupe SOC (OD 2,26 ; 95 % IC [0,2-4,38], p= 0,04). Les patients du groupe DXM avaient un score SOFA moyen de 6,1 (95 % IC, 5,5-6,7) contre 7,5 (95 % IC, 6,9-8,1) dans le groupe SOC (OD -1,16 ; 95 % IC, -1,94 à -0,38 ; P = .004). Il n'y a pas eu de différence significative de mortalité toutes causes confondues à 28 jours. Les effets secondaires ne différaient significativement pas : 33 patients (21,9 %) dans le groupe

DXM vs 43 (29.1 %) dans le groupe SOC, De même 47 (31.1 %) vs 42 (28.3 %) ont nécessité de l'insuline pour meilleur contrôle glycémique, et 5 (3.3 %) vs 9 (6.1 %) ont eu des effets indésirables grave liées aux soins [115].

Dans ce travail ont été enrôlés 277 patients, dont 139 randomisés dans le groupe DXM et 138 dans le groupe témoin. Le nombre de jours sans ventilateur était plus élevé dans le groupe DXM que dans le groupe contrôle avec une différence entre les groupes de 4 à 8 jours (95 % IC [2-57 à 7-03] ; $p < 0.0001$). À 60 jours, 29 (21 %) patients du groupe DXM et 50 (36 %) patients du groupe SOC étaient décédés (différence entre les groupes -15-3 % [-25-9 à -4-9] ; $p = 0.0047$). La proportion d'événements indésirables n'était pas significativement différente entre les 2 groupes. Les événements indésirables les plus fréquents étaient l'hyperglycémie (105 [76 %] patients dans le groupe DXM contre 97 [70 %] patients dans le groupe SOC), les infections liées aux soins (pneumopathie sous ventilation et bactériémie) ; 33 [24 %] contre 35 [25 %]) et les barotraumatismes (14 [10 %] contre 10 [7 %]). Là aussi sans différences significatives entre les groupes. L'étude de Villar et al a été arrêtée prématurément à 88 % des inclusions en raison de difficultés d'inclusion limitant la portée des résultats exposés [116].

Une métaanalyse publié dans le JAMA en septembre 2020 par le *WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group*, a analysé les données de 7 essais randomisés évaluant l'effet des corticoïdes dans la prise en charge des infections sévères à SARS-CoV-2. Le critère de jugement principal était la mortalité à J28 toutes causes confondues. Le critère de jugement secondaire était la survenue d'effets indésirables graves (définis par les auteurs). Au total 1703 patients ont été inclus dans l'analyse. Cinq essais évaluaient la mortalité à 28 jours, 1 à 21 jours et 1 à 30 jours. 222 décès étaient comptabilisés parmi les 678 patients des bras corticostéroïdes et 425 décès parmi les 1025 patients SOC (OR : 0,66 [95 % IC, 0,53-0,82] ; $P < 0,001$). Il y avait peu d'incohérence entre les études ($I^2 = 15,6$ % ; $p = 0,31$ pour l'hétérogénéité). La mortalité était significativement diminuée dans le bras DXM par rapport au SOC ou au placebo (3 essais, 1282 patients, et 527 décès), avec OR 0,64 (95 % IC [0,50-0,82] ; $P < 0,001$). Pour les autres molécules évaluées on ne retrouvait pas d'effet significatif sur la mortalité ; OR 0,69 (95 % IC [0,43-1,12] $P = 0,13$) pour l'hydrocortisone (3 essais, 374 patients, et 94 décès), OR 0,91 (95 % IC [0,29-2,87] $p = 0,87$) pour la méthylprednisolone (1 essai, 47 patients et 26 décès). 64 événements étaient répertoriés chez les 354 patients randomisés pour les corticostéroïdes vs 80 chez les 342 patients randomisés SOC ou placebo parmi les 6 essais rapportant des effets indésirables graves [117].

Ces données confirment l'intérêt de la DXM dans la prise en charge des patients sévères pris en charge pour Covid-19 en réduisant la mortalité à J28 et en diminuant la durée de ventilation, et limite les complications dues à la ventilation mécanique ainsi que potentiellement le maintien en réanimation, enjeu majeur de la prise en charge du Covid-19. Par ailleurs, les événements indésirables graves ne sont pas plus fréquents dans les groupes de patients recevant une corticothérapie par DXM. Au vu de ces éléments, la balance / risque est en faveur de l'utilisation de la DXM chez les patients sévères pris en charge pour un Covid-19.

L'utilisation de DXM est fortement recommandée pour les patients présentant une infection sévère à SARS-CoV-2 à la posologie de 6 mg / Jour pour une durée maximale de 10 jours. (La poursuite de la DXM au-delà de 10j devra être discuté en fonction de l'état inflammatoire du patient et du bénéfice/risque, notamment infectieux).

Annexe 5 : prise en charge gériatrique**FICHE 1****Prise en charge thérapeutique d'un sujet âgé atteint de Covid-19
à domicile, en résidence autonomie ou en Ehpad**

Pour les établissements s'assurer de la disponibilité des molécules et dispositifs médicaux en pharmacie.

Traitement antalgique-antipyrétique

- Paracétamol per os ou injectable
 - 1g/6h si douleur et/ou $T^{\circ} > 38,5^{\circ}C$ (la température doit être surveillée régulièrement).
 - 1g/8h si > 75 ans, si poids < 50 kg, si débit de filtration glomérulaire (DFG) < 10 ml/min, si insuffisance hépato-cellulaire légère à modérée, si éthylisme chronique.
- Paracétamol injectable : Perfalgan
 - Le décret du 16 octobre 2020 donne la possibilité de disposer des spécialités à base de paracétamol injectable en médecine de ville, pour la prise en charge ambulatoire de la fièvre et de la douleur des patients infectés par le SARS-CoV-2. La prescription peut être établie par tous médecins et la dispensation est réalisée en rétrocession par les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur.
- AINS :
 - Il est recommandé de ne pas les introduire.
 - Leur poursuite en cas de traitement chronique doit faire l'objet d'un avis, notamment si une corticothérapie est envisagée.

Thrombo-prophylaxie

Elle devra toujours impliquer une évaluation du risque hémorragique.

Se référer au RCP des différentes molécules

- Molécules :
 - Enoxaparine (Lovenox®) : 4000 UI/24h SC.
 - Tinzaparine (Innohep®) : 4500 UI/24h SC.
 - Fondaparinux (Arixtra®) : 2,5 mg/24h SC si Clcr > 50 ml/mn.
 - Si insuffisance rénale sévère selon clairance de la créatinine (Clcr).
 - Clcr entre 20 et 30 ml/mn : tinzaparine 3500 UI/24h SC.
 - Clcr entre 15 et 30 ml/mn : enoxaparine 2000 UI/24h SC.
 - Clcr < 15 ml/mn : Indication à discuter avec la plateforme/hotline gériatrique.

- Calciparine 5000 UI (= 0,2 ml injection sous-cutanée en seringue pré-remplie) deux fois par jour.
- SI obésité
 - IMC entre 30 et 40kg/m² : enoxaparine 6000 UI/jour SC (appelé anticoagulation à dose intermédiaire).
 - IMC > 40kg/m² : enoxaparine IMC x 2 (exemple, IMC à 42 => enoxaparine 4000 UI matin et soir).
- **Surveillance :**
 - Pas de surveillance de l'activité anti-Xa.
 - Surveillance des plaquettes 2 fois /semaine recommandée (1 fois au minimum) car patients avec comorbidités à risque de thrombopénie induite par héparine.
- **Durée : 7 à 10 jours**
 - Prolongation de la thromboprophylaxie au-delà du 10ème jour chez des patients à haut risque thrombotique et faible risque hémorragique ou si prolongation de l'immobilité chez les patients antérieurement valides.

Pas d'association HBPM (héparine de bas poids moléculaire) **avec AOD** (anticoagulant oraux d'action directe) **ou AVK** (antivitamine K).

- **SI** patient sous AVK avec risque d'instabilité de l'INR et risque d'interactions médicamenteuses :
 - discuter relai par HBPM ou HNF(héparine non fractionnée) selon antécédents, fonction rénale et traitements associés.
- **SI** patient sous AOD : maintien de l'AOD.
- Dans les autres situations (cancer actif, antécédent de maladie thromboembolique ou thrombophilie), recours à l'expertise de la plateforme gériatrique pour avis concerté.

Dans tous les cas, réévaluer régulièrement la balance bénéfice risque.

Oxygénothérapie

Le recours à l'oxygénothérapie requiert le recours à un avis gériatrique (plateforme/hotline) pour discuter de l'indication d'une hospitalisation.

- Indication : SpO₂ ≤ 94 % (≤ 90 % pour les patients BPCO/IRC).
- Débit adapté au maintien d'une saturation cible SpaO₂ comprise entre 92 et 96 % (entre 88 et 92 % si BPCO/IRC) en débutant à 2 l/mn.
 - Lunettes jusqu'à un débit de 4-6 l/min.
 - Masque si débit > 4-6 l/min et acceptation par le résident.
- Après décision d'oxygénothérapie à domicile ou en Ehpad, possibilité d'augmenter le débit jusqu'à 9 l/mn pour confort.

Aérosols : interdits

- Excepté chez les patients asthmatiques/BPCO/IRC chez lesquels les traitements inhalés ne doivent pas être arrêtés.
- Avec mesures de protections adéquates pour le personnel.

Corticothérapie

- **Indication :**
 - SaO₂ < à 94 % ou 90 % pour les BPCO/IRC.
 - Non possibilité d'hospitalisation.
 - Discussion au cas par cas chez les patients de plus de 70 ans.
- **Molécules :**
 - Dexaméthasone : 6 mg par jour (IV ou **PO**).
 - Methylprednisolone :
 - PO Medrol® : 32 mg/j
 - IV ou SC Solumedrol ®: 20 mg/j
 - Prednisolone
 - PO Solupred®: 40 mg/j
 - Prednisone :
 - PO Cortancyl ®: 40 mg/j
- **Voie :** Privilégier voie orale
- **Durée :** 10 jours OU adaptée en fonction de l'évolution
- Surveillance glycémique systématique et majorée si diabète préexistant

Hydratation (IV ou hypodermolyse/SC)

- Envisager perfusion sous-cutanée si apport per os < 1 litre/24h
- G5 + 4 g de NaCl /l (sans apport potassique)
- 1000 cc la nuit
- Surveillance/adaptation des doses de diurétiques
- Surveillance accrue si insuffisance cardiaque

Attention : toute hypernatrémie >150 mmol/L nécessite une réhydratation intraveineuse (IV)

Antibiothérapie : Pas de prescription systématique (se référer à l'avis sur les anti infectieux)

Discussion selon clinique (expectorations purulentes) et/ou recours à oxygénothérapie > 6l/mn
Distinguer pneumonie à SARS-CoV-2 et bactérienne

- **Indication :**
 - **Pneumonie bactérienne non grave** (O₂ < 2l ; qSOFA < 2) :

- Amoxicilline + acide clavulanique :1g x 3/j PO
- si allergie, pristinamycine :1g x3 fois /j
- **Pneumonie bactérienne grave ($O_2 \geq 2l$) ou facteur de risque de gravité :**
 - Ceftriaxone IV/SC 1g/j
 - +
 - Macrolide disponible
 - Spiramycine (Rovamycine®) 3 M UI: 1 cp 3x/24H
 - Clarithromycine : 500 mg 2 fois/j
- si allergie vraie aux β lactamines**
 - Lévoﬂoxacine: 500 mg 1 fois/j en l'absence de contre-indication et d'insuffisance rénale

- **Durée :** 5 à 7 jours maximum

Mesures complémentaires

- Prévention du syndrome d'immobilisation et évaluation du risque d'escarres
- Mobilisation précoce même si oxygénothérapie : intervention du kinésithérapeute dès le 3ème jour (mobilisation active au lit puis marche)
- Prévention des troubles ventilatoires par **kinésithérapie respiratoire** avec exercices de mobilisation diaphragmatique pour lutter contre le collapsus alvéolaire séances de changement de position (fauteuil, sur le côté, dos, ventre)
- Repérage et prévention des troubles de déglutition
- Hydratation et soins de bouche systématiques
- Contrôle des troubles digestifs (constipation, fécalome, diarrhées).
- Nutrition : 2 compléments /j de façon systématique ; 3 compléments en cas de dénutrition ou d'apport oraux insuffisants, à distance des repas et associé à régime hypercalorique/hyperprotidique.
- Contrôle des facteurs aggravant le syndrome confusionnel
- **Adaptation des traitements antihypertenseurs**
 - Ne pas interrompre les traitements antiHTA (IEC/ARA2, bêtabloquants...)
 - Arrêt des antihypertenseurs dès que la pression artérielle systolique est inférieure à 110 mmHg ou si état hémodynamique instable

Vitamine D

Pour les formes symptomatiques, une dose de charge de 100 000 UI lors du diagnostic et une seconde dose une semaine après. Malgré des données encore controversées concernant le bénéfice du traitement, les effets indésirables quasi nul plaident en faveur d'une utilisation de la vitamine D en raison rapport bénéfice/risque de la vitamine D favorable.

Surveillance

- Elle doit être de 3 à 6 x /24h (traçabilité informatique ou sur feuille de surveillance) : fréquence cardiaque + respiratoire, oxymétrie par saturomètre de pouls (SpO2) selon le statut de gravité du patient.
- 3x/24h : T°, PA, vigilance (Glasgow ou autre)
- Contrôle quotidien : surveillance hydrique (quantification des apports), signes de déshydratation (poids), présence d'une diurèse, transit intestinal, adaptation des traitements en cours avec vigilance accrue chez insuffisant cardiaque et diabétique

FICHE 2

Bilan sanguin proposé à réaliser à J1/J2 chez les patients positifs pour Covid-19 symptomatique.

1. Bilan Initial:

- NFS, plaquettes (anémie, thrombopénie, éosinopénie, lymphopénie)
- CRP (prédicteur aggravation / corticoïdes d'emblée ?)
- Fibrinogène, (risque thrombogène)
- Troponine (SCA type II / myocardite ?)
- Ionogramme sanguin (déshydratation fréquente)
- Urée, Créatinine (ins rénale associée fréquente)
- TP, TCA, (trouble coagulation fréquent)

2. Bilan à réaliser entre J3 et J7 en cas de syndrome inflammatoire (CRP >100 mg/l) ou d'**aggravation** (après éventuelle concertation avec la plateforme/hotline) : **afin d'identifier les marqueurs prédictifs d'une éventuelle phase d'aggravation pouvant survenir à J7 ou J8 : leucopénie, lymphopénie, syndrome inflammatoire ++,**

- NFS, plaquettes
- Ionogramme sanguin
- Urée, Créatinine
- CRP,
- Troponine selon le contexte (Type II, myocardite ?)
- Transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine (atteinte hépatique)
- Coefficient de saturation de la transferrine (si anémie, carence martiale absolue ?)

Annexe 6 : Recommandations de prise en charge du Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS)

	Immunoglobulines IV (IVIG)	Corticoïdes (CS) IV	Biothérapies	Autres
Royaume Uni [118] Juin 2020 Méthode Delphi	2 g/kg - une ou deux doses de 1 g/kg/j selon clinique et fonction cardiaque 2^{ème} cure possible si pas de réponse ou réponse incomplète	- Haut risque (< 12 mois, anomalies coronaires) : bolus 10-30 mg/kg d'emblée - Persistance signes 24 h après IVIG : bolus 10-30 mg/kg - Protection gastrique (oméprazole)	3^{ème} ligne de traitement si échec IVIG + corticoïdes - Infliximab si kawasaki-like - Tocilizumab, anakinra, infliximab dans autres cas - Proposer une inclusion dans un essai	- Considérer remdésivir - Antibiothérapie présomptive - Bas de contention si > 12 ans - Aspirine (AI ou AA) selon protocoles locaux si kawasaki-like - Aspirine AA pour tous pdt ≥ 6 semaines - Anticoagulants si thrombose et à discuter si anomalies coronaires
Espagne [119] Septembre 2020 Avis d'Experts	2 g/kg si critères de MK ou de CT 1 g/kg/j sur 2 j si instabilité hémodynamique 2^{ème} cure possible à H36 si persistance fièvre	- Formes légères/modérées : methylprednisolone 1-2 mg/kg/j pdt 3-5 j, avec prednisone PO en relais pour 2-3 semaines si persistance d'inflammation - Formes graves (choc, inotropes, vasopresseurs) : methylprednisolone 1-2 mg/kg/j pdt 3-5 j, ou 30 mg/kg/j pdt 1-3 j. relais prednisone PO jusqu'à normalisation inflammatoire - Formes kawasaki-like : association d'emblée avec IVIG si garçon, < 12 mois, CRP > 100, plaq < 300, ALAT > 100, PNN > 80 %, Na < 133	- Anakinra si pneumonie grave hyper-inflammatoire, SAM ou kawasaki résistant IVIG + corticoïdes - Infliximab : expérience limitée - Tocilizumab : expérience limitée	- Considérer remdésivir sur formes graves - HBPM si élévation D-dimères > 6 fois norme, alitement, anévrismes géants, dysfonction VG (FEV < 30 %), antécédent (atcdt) personnel ou familial thromboembolique, atcdt personnel ischémie artérielle - Aspirine AI : formes kawasaki-like - Aspirine AA : relais doses AI, d'emblée si formes grave,

				anévrismes, inflammation marquée
Etats-Unis V2 Novembre 2020 [120] Méthode Delphi <i>(accords L : faible, M : modéré, H: fort)</i>	- Pas d'IVIG dans formes légère après discussion (M) 2 g/kg après évaluation cardiaque si critères de MK ou hospitalisation (H) 1 g/kg/j sur 2 j si dysfonction cardiaque (M) - Pas de 2^{ème} cure IVIG (H)	- Pas de CS dans formes légère après discussion (M) 1-2 mg/kg/j si choc et/ou dysfonction d'organe et/ou fièvre persistante après IVIG (M) - Bolus (10-30 mg/kg) si pas de réponse à IVIG + CS à 1-2 mg/kg/j (M)	- Anakinra : forme réfractaire IVIG + CS à 1-2 mg/kg/j, ou SAM ou CI des CS prolongés (M) - Tocilizumab : non recommandé	- Aspirine AA : tous PIMS jusqu'à normalisation plaquettes et anévrismes coronaires, sauf si saignement ou plaquettes < 80 (M) - Aspirine AA + enoxaparine ou warfarine : anévrismes coronaires z-score ≥ 10 (M/H) - Enoxaparine si thrombose ou FEV < 35 % (H)
France [en cours] Décembre 2020 Avis d'experts	1 g/kg/j pdt 2 jours, à débit très lent ou à différer si dysfonction diastolique ou surcharge hydrique	Méthylprednisolone 1-2 mg/kg/j : systématique pendant au moins 5 jours	A discuter en cas d'échec du traitement de 1^{ère} ligne	- Aspirine AA si pas de trouble hémodynamique et lactates normaux - Anticoagulation efficace si défaillance myocardique, instabilité hémodynamique ou lactates élevés

PO : per os, IV : intraveineux, Aspirine AI : dose anti-inflammatoire (50-80 mg/kg/j), Aspirine AA : doses anti-agrégante (3-5 mg/kg/j), CI : contrindication, CS : corticoïdes, CT : choc toxique, MK : maladie de Kawasaki, SAM : syndrome d'activation macrophagique, FEV : fraction d'éjection ventriculaire, IVIG : Immunoglobulines intraveineuses

Annexe 7 : Recommandations pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 II de l'adulte (accédé le 10 /01/2021)

Thérapeutiques	NIH	IDSA	OMS*	INESS	Canada **
Lopinavir/r Autres anti protéases	Contre l'utilisation (AI), contre l'utilisation des autres antiprotéases (AIII) en dehors d'essais cliniques	Contre l'utilisation de lopinavir/r quelle que soit la situation (R forte, niveau de preuve modéré)	Contre l'utilisation du lopinavir/r. Recommandation forte, quelquesoit l'état de gravité de la maladie.	Prophylaxie : Non recommandé en l'absence de données. Curatif : Pts non hospitalisés : Non recommandé en dehors d'essais cliniques (niveau de preuve insuffisant) Pts hospitalisés dans un état grave ou critique : Non recommandé en dehors d'essais cliniques Seule ou en association avec d'autres agents thérapeutiques (niveau de preuve faible)	Ne pas utiliser le ritonavir/lopinavir hors du cadre d'un essai clinique
Ivermectine	Contre l'utilisation en dehors d'essais cliniques (AIII)	NA	NA*	NA	NA**
Plasma de convalescent	Insuffisance de données pour ou contre l'utilisation	Pts hospitalisés : uniquement dans le cadre d'essais cliniques	NA*	Utilisation généralisée non recommandée Recommandation d'inclure dans les essais cliniques	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés

Immunoglobulines spécifiques anti SARS-CoV-2	Insuffisance de données pour ou contre l'utilisation	Bamlanivirab : pas d'utilisation en routine en ambulatoire (R conditionnelle, niveau de preuve faible) Utilisation possible chez les pts à risque, dans le cadre du protocole d'utilisation d'urgence, après information et évaluation de la balance bénéfice/risque	NA*	Prophylaxie : bamlanivirab et combinaison casirivirab/imdevimab non recommandées en dehors d'essais cliniques Curatif ambulatoire et en hospitalisation : bamlanivirab et combinaison casirivirab/imdevimab non recommandées en dehors d'essais cliniques	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés
Cellules mésenchymateuses	Contre l'utilisation en dehors d'essais cliniques (AII)	NA	NA*	NA	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés
Immunoglobulines non spécifiques (IVIG)	Contre l'utilisation sauf indication en dehors d'essais cliniques (AIII), sauf si indication dans le traitement de complications de la Covid-19	NA	NA*	NA	NA**
Déxaméthasone et autres corticoïdes	Recommandation pour l'utilisation de dexaméthasone 6 mg/j, jusqu'à 10 jours chez les patients sous ventilation mécanique (AI) et les patients oxygéné requérant non ventilés (BI) Contre l'utilisation de dexaméthasone chez les	Pts hospitalisés avec forme critique (ventilation mécanique, ECMO, sepsis/choc septique, SDRA) : dexaméthasone (recommandation) (R forte, niveau de preuve modéré) Pts hospitalisés, forme grave mais non critique (SpO2 < 94	Patients avec forme grave et critique de Covid-19 : recommandation pour l'utilisation de corticoïdes (R forte) Contre l'utilisation de corticoïdes chez les patients avec forme non grave de Covid-19 (R conditionnelle)	Pts hospitalisés non oxygéné requérant : non recommandé Pts hospitalisés, O2 requérant faible débit : dexaméthasone fortement suggérée	Pts adultes hospitalisés O2 requérant, ou ventilation mécanique : dexaméthasone IV, 6 mg par jour pendant 10 jours (ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si celle-ci a lieu plus tôt) ou une dose équivalente de glucocorticoïdes

	patients non oxygéné requérants (AI) En cas d'indisponibilité de la dexaméthasone, les alternatives sont la prednisone (40 mg), la méthylprednisolone (32 mg), ou l'hydrocortisone (160 mg) (AIII). Patients sous corticoïdes pour maladie chronique : les corticoïdes ne doivent pas être arrêtés (AIII). Supplémentation ou « dose de stress » au cas par cas (AIII). Corticoïdes inhalés antérieurement prescrits (asthme, BPCO) : pas d'arrêt (AIII) Grossesse : dexaméthasone recommandée en cas de ventilation mécanique (AIII) ou d'oxygène requérance sans ventilation mécanique (BIII)°	% air ambiant, y compris les pts O2 requérants) : utilisation de la dexaméthasone (suggestion) (R conditionnelle, niveau de preuve modéré) Pts hospitalisés, forme non grave (SpO2 > 94 %, non O2 requérant) : contre l'utilisation de corticoïde (R conditionnelle, niveau de preuve faible).		Pts hospitalisés, avec O2 haut débit ou VNI, VI, ou ECMO : dexaméthasone fortement suggérée Enfants, femme enceinte ou qui allaite : considérer au cas par cas	
IFN bêta (traitement < 7 j), forme légère et modérée de Covid-19	Insuffisance de données pour ou contre l'utilisation	NA	NA*	Interféron en monothérapie non recommandé	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés

IFN alpha ou bêta pour les formes graves de Covid-19	Contre l'utilisation en dehors d'essais cliniques (AIII)	NA	AN*	Interféron en monothérapie non recommandé	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés
Inhibiteurs des interleukines					
Anti IL-1 (anakinra)	Insuffisance de données pour ou contre l'utilisation	NA	NA*	Anakinra et canakinumab Prophylaxie : Utilisation non recommandé Curatif : Pts non hospitalisés : anakinra, canakinumab non recommandé Pts hospitalisés dans un état grave ou critique Non recommandé en dehors d'essais cliniques	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés
Anti IL-6 (sarilumab, tocilizumab)	Contre l'utilisation d'Ac monoclonaux anti récepteur IL6 (sarilumab, tocilizumab) en dehors d'essais cliniques (BI)	Pts hospitalisés : Contre l'utilisation de tocilizumab en routine (suggestion). (R conditionnelle, niveau de preuve faible)	NA*	Pts non hospitalisés : Tocilizumab, sarilumab non recommandés. Pts hospitalisés, état grave ou critique : tocilizumab, sarilumab non recommandés en dehors d'essais cliniques :	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés

Anti IL-6 (siltuximab)	Contre l'utilisation d'Ac monoclonal anti IL6 (siltuximab) en dehors d'essais cliniques (BI)	NA	NA*	Patients non hospitalisés : Non recommandé Patients hospitalisés, état grave ou critique : Siltuximab non recommandés en dehors d'essais cliniques	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés
Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (acalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib)	Contre l'utilisation en dehors d'essais cliniques (AIII)	NA	NA*	NA	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés
Inhibiteur de la Janus kinase (baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib)	Contre l'utilisation en dehors d'essais cliniques (AIII) Dans les rares situations où les corticoïdes ne peuvent être utilisés, recommandation d'utilisation de l'association baricitinib + remdésivir chez les patients hospitalisés, non intubés, oxygénéo requérant (BIIa).	Chez les pts hospitalisés atteints de Covid-19 grave, l'IDSA recommande la triple association baricitinib + remdésivir + corticoïdes uniquement dans le cadre d'essais cliniques	NA*	NA	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés
Ac monoclonaux recombinant humains : casirivimab (REGN10933) et imdevimab (REGN10987)	Insuffisance de données pour ou contre l'utilisation en ambulatoire (formes de gravité légère à modérées) Association casirivimab + imdevimab ne doit pas être considérés pour le SOC.	NA	NA*	NA	dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés

	Inclusion dans les essais cliniques encouragée des patients avec forme de gravité légère à modérée de Covid-19 Priorisation des pts à risque d'évolution (autorisation d'utilisation d'urgence) Utilisation possible de l'association casirivimab + imdevimab chez la femme enceinte si la balance bénéfice/risque est jugée positive Pas d'utilisation en hospitalisation en dehors d'essais cliniques				
Vitamine C	Insuffisance de données pour ou contre l'utilisation chez les pts en situation non critique et les pts en situation critique	NA	NA*	NA	NA**
Vitamine D	Insuffisance de données pour ou contre l'utilisation pour la prévention ou le traitement du Covid-19	NA	NA*	NA	NA**
Zinc	Insuffisance de données pour ou contre l'utilisation en curatif	NA	NA*	NA	NA**

	Contre la supplémentation en zinc au-delà des besoins recommandés, en dehors d'essais cliniques (BIII)				
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (Ara II)	Les pts déjà traités pour maladie cardiovasculaire doivent poursuivre le traitement en cours (AIII) Contre l'utilisation en curatif en dehors d'essais cliniques (AIII)	NA	NA*	NA	NA**
Statines	Contre l'utilisation en dehors d'essais cliniques (AIII). Poursuite d'un traitement pas statines antérieurement prescrit (AIII)	NA	NA*	NA	NA**
AINS	Poursuite d'un traitement pas AINS antérieurement prescrit pour une pathologie chronique (AIII). Recommandation de ne pas faire de différence dans l'utilisation des antipyrétiques (acétaminophène ou AINS) chez les patients avec ou sans Covid-19	NA	NA*	NA	NA**

Famotidine	NA	Contre l'utilisation en dehors d'essais cliniques (suggestion). (R conditionnelle, très faible niveau de preuve	NA*	NA	NA**
------------	----	--	-----	----	------

* L'OMS se prononce contre l'utilisation de médicaments dont l'efficacité n'a pas été prouvée en dehors du contexte d'essais clinique

** : le Gouvernement du Canada indique que tout traitement expérimental ne peut se concevoir que dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés

COVID-19 Clinical management Living guidance. 25 January 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

WHO Corticosteroids for Covid-19 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>

Inesss

<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19.html>

https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Ac_neutralisant_SARS-CoV-2.pdf

<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/biotherapies-ciblant-la-voie-de-linterleukine-1.html>

<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/biotherapies-dirigees-contre-linterleukine-6-ou-son-recepteur-mise-a-jour-completee-10-08-2020.html>

<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/lopinavir-ritonavir-kaletra-mise-a-jour-09-07-2020.html>

<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/interferons.html>

<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/corticosteroides.html>

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html>

Recommandations pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 II de l'adulte (accédé le 10 /01 /2021)

Thérapeutiques	SFAR /SRLF	HUG	Australie	Nice (UK)
Lopinavir/ritonavir Autres anti protéases	Non recommandé en dehors d'essais cliniques	Non recommandé, seul ou en association, en dehors d'essais cliniques	Non recommandé	NA
Ivermectine	NA	NA	Non recommandé en dehors des essais cliniques	NA
Plasma de convalescent	Possible dans des populations spécifiques, dans le cadre d'essais cliniques ou de registres	NA	Non recommandé en dehors des essais cliniques	NA
Immunoglobulines spécifiques anti SARS-CoV-2	NA	NA	NA	NA
Immunoglobulines non spécifiques (IVIG)	NA	NA	Non recommandé en dehors d'essais cliniques	NA
Cellules mésenchymateuses	NA	NA	Non recommandé en dehors d'essais cliniques	NA
Dexaméthasone et autres corticoïdes	La DXM doit probablement être utilisée pour les patients présentant une infection sévère à SARS-CoV-2 à la posologie de 6 mg / jour pour une durée de 10 jours. A ce stade, l'utilisation de DXM est recommandée pour l'ensemble des patients	Pts atteints d'une forme grave ou critique : Utilisation recommandée, (recommandation forte, évidence modérée). Pts atteints forme non grave : corticostéroïdes non	Pts adultes O2 requérants incluant VM : Recommandé Pts non O2 requérants : non indiqué	Patients avec forme grave ou critique (SDRA, sepsis ou choc septique, ventilation mécanique, détresse respiratoire, hypoxémie < 90 % en air ambiant, fréquence respiratoire > 30/mn) : dexaméthasone ou prednisone recommandée

	nécessitant une oxygénothérapie et ce quel que soit son débit.	recommandés (recommandation conditionnelle, évidence faible).	Corticothérapie inhalée (asthme, BPCO) : utilisation usuelle	Patients avec forme non grave ou critique : corticostéroïdes non recommandés
Inhibiteurs des interleukines				
Anti IL-1 anakinra	Non recommandé*	Non recommandé*		Absence de données pour une recommandation
IFN bêta (traitement < 7 j, forme légère et modérée de Covid-19)	NA	NA	Non recommandé en dehors d'essais cliniques	NA
Anti IL-6 sarilumab, tocilizumab,	Possible dans des populations spécifiques, dans le cadre d'essais cliniques ou de registres	Place du tocilizumab non établie Utilisation du tocilizumab (et autres anti-IL6R) à discuter au cas par cas, en privilégiant les essais cliniques.	Non recommandé en dehors des essais cliniques (tocilizumab)	NA
Anti IL-6 siltuximab	NA			NA
IFN alpha ou bêta Formes graves de Covid-19	NA	NA	Non recommandé	NA
Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton : acalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib	NA	NA	NA	NA
Inhibiteur de la Janus kinase : baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib,	NA	Non recommandé*	Non recommandé hors essai clinique (ruxolitinib)	NA

Ac monoclonaux recombinaux humains : casirivimab (REGN10933) et imdevimab (REGN10987)	NA	Non justifié en dehors d'essais cliniques, en particulier chez les patients hospitalisés	Non recommandé hors essai clinique (bamlanivab)	NA
Vitamine C	NA	Non recommandé*	NA	NA
Vitamine D	NA	Non justifié dans le traitement et la prévention de l'infection à SARS-CoV-2 en dehors d'essais cliniques	Non recommandé en dehors essai clinique	Absence d'argument en faveur d'une supplémentation en vitamine D pour prévenir ou traiter un Covid-19
Zinc	NA	Non recommandé* en dehors de la correction d'un déficit	NA	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (Ara II)	NA	Recommandation de poursuivre un traitement antérieur	Recommandation de poursuivre un traitement antérieur	Les risques liés à l'arrêt d'un traitement antérieur semblent établis. Risque délétère d'un nouveau traitement non documenté.
AINS	NA	Non recommandé (principe de précaution)		Recommandation de poursuivre un traitement chronique. Instaurer un traitement par AINS après évaluation de la balance bénéfice/risque et pour la durée la plus courte possible

* Absence de recommandation d'utilisation

Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients infectés à SARS-CoV2 Version 5 du 07/11/2020 SRLF-SFAR -GFRUP-SPILF-SPLF-SFMU Mise en œuvre avec la mission COREB nationale. <https://sfar.org/download/recommandations-dexperts-portant-sur-la-prise-en-charge-en-reanimation-des-patients-en-periode-depidemie-a-sars-cov2/?wpdmdl=25387&refresh=5fc94baca42ff1607027628>

Hôpitaux Universitaires de Genève Traitements Covid-19. <https://www.hug.ch/coronavirus/recommandations-pour-professionnels-sante>
<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LOOPkj> (Australie)

NICE Guidance (UK). Acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in people with or at risk of COVID-19 (RPS2001)
https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/04/C0211-NSAIDs-RPS_14-April.pdf

NICE Guidance (UK). COVID-19 rapid evidence summary: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) in people with or at risk of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/advice/es24/chapter/Factors-for-decision-making>

NICE Guidance (UK). COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19 <https://www.nice.org.uk/advice/es28/chapter/Key-messages>

Nice Guidance COVID 19 rapid evidence summary: Anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis.
<https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages>

Avis produit par le HCSP

Le 28 janvier 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr