



Infection par le SARS-CoV-2

**DIU STPPI
23 Janvier 2025**

Pr. Paul Loubet

**Service Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Carémeau, Nîmes
Inserm 1047**

Plan du cours

- Généralités
- Covid-Long
- Covid persistant
- Prévention
- Traitement

Généralités

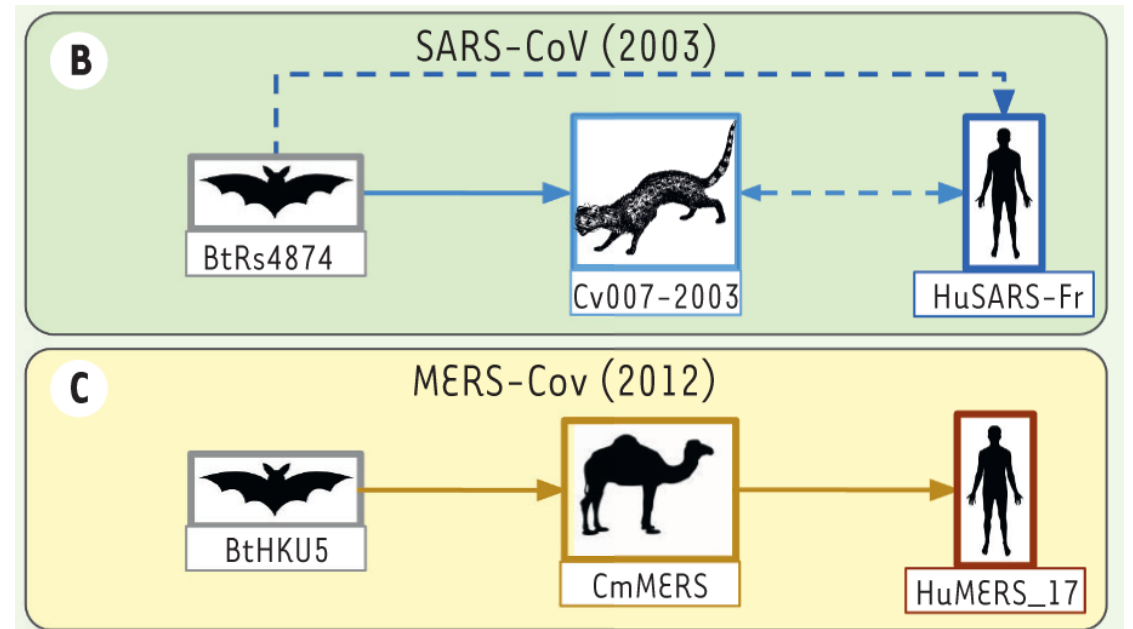
Coronavirus (CoV)

- Virus à ARN enveloppés, famille *Coronaviridae*
- Chez l'homme : 7 espèces de coronavirus connues
 - **hCoV saisonniers: HKU1, OC43, NL63, 229E**
 - Pathogènes voies respiratoires supérieures (Rhinites, laryngites, otites)
 - Nouveau-né, jeunes enfants, personnes âgées, immunodéprimées : atteintes voies respiratoires inférieures (bronchites, pneumonies)
 - **CoV émergents** à pathogénicité accrue
 - **SARS-CoV-1** (2002) agent du SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère)
 - **MERS-CoV** (2012) (Middle-East Respiratory Syndrom)
 - **SARS-CoV-2** (2019) agent de la **COVID-19**



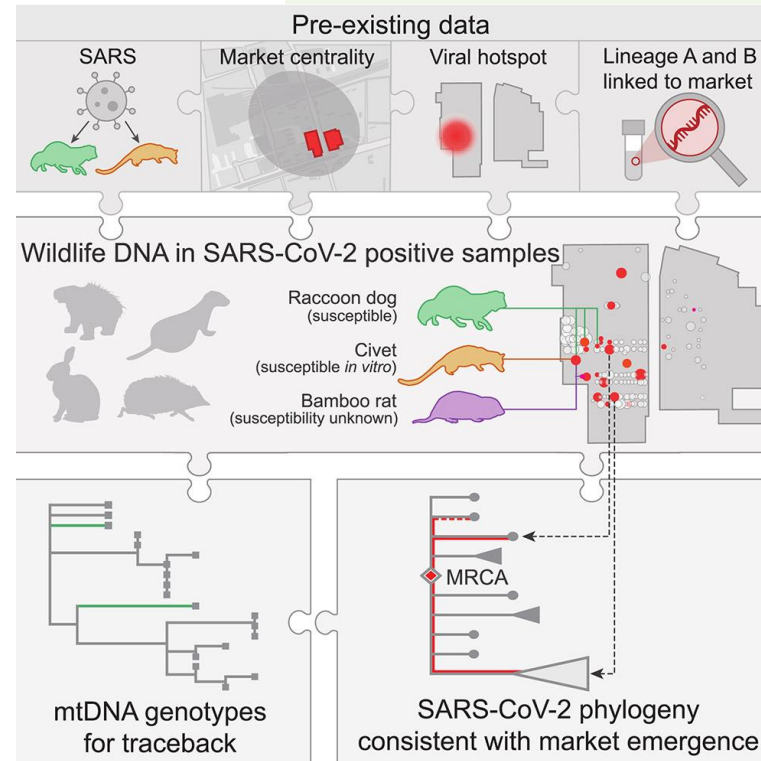
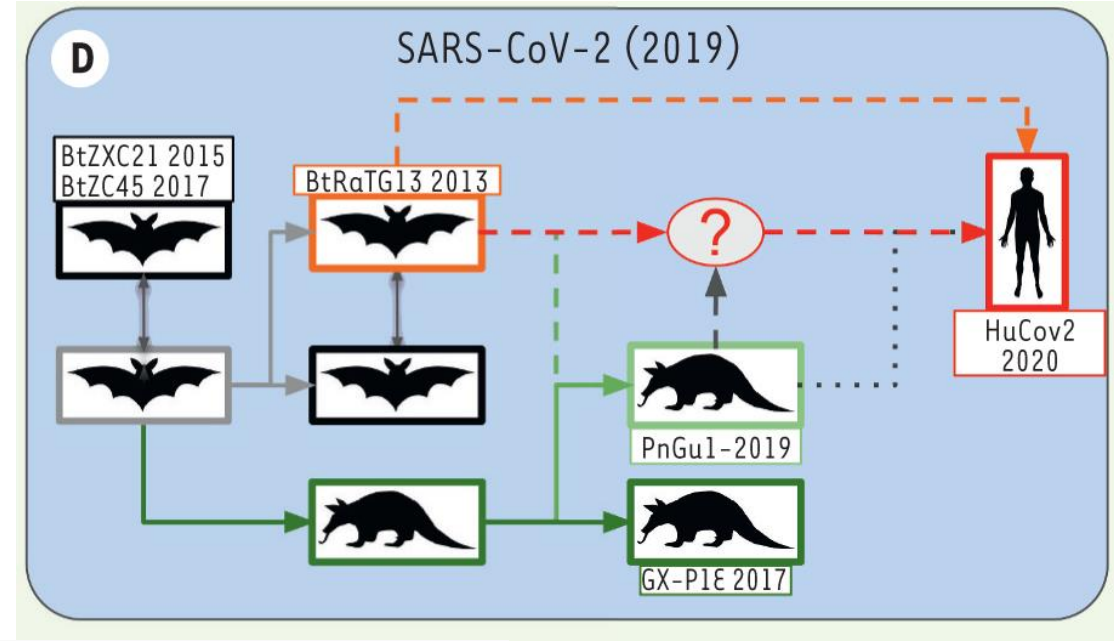
Emergence des CoV

- Origine **zoonotique**
- Réservoir = **Chiroptères**
- **Hôte(s) intermédiaire(s)**
- Franchissement barrière espèce



Emergence du SARS-CoV-2

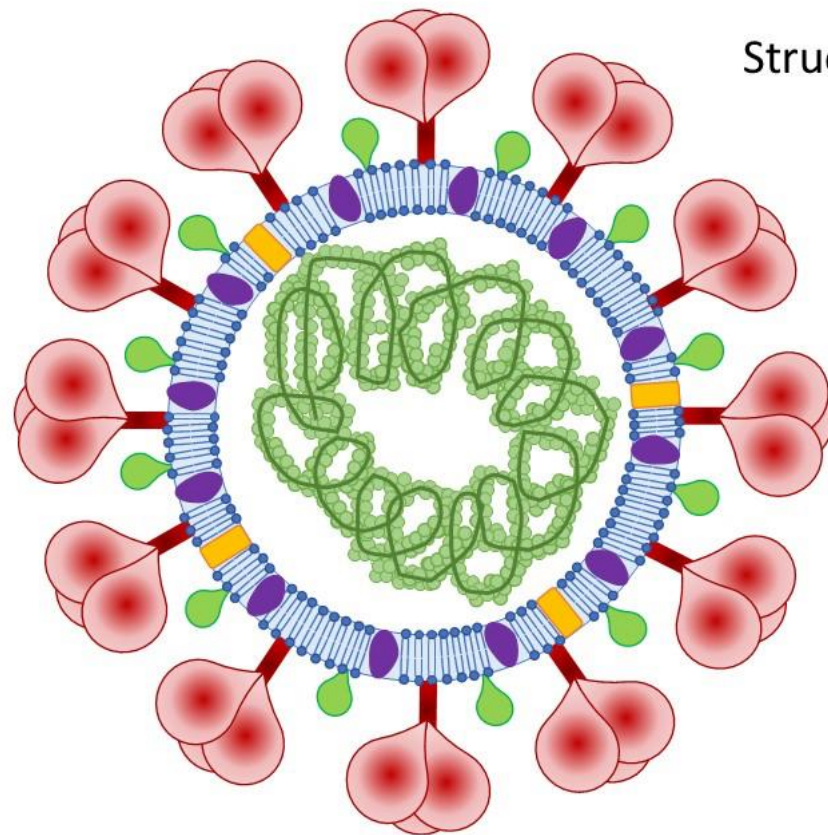
- Origine zoonotique ?










- Accident de laboratoire ?

Sallard, Medecine/Sciences 2020

SARS-CoV-2 : structure



Structure schématisée du SARS-CoV-2

-  Glycoprotéine de surface (S, spike)
-  Hémagglutinine estérase (HE)
-  Protéine de membrane (M)
-  Protéine d'enveloppe (E)
-  Phospholipides
-  Protéine de nucléocapside (N)
-  ARN génomique (monocaténaire de polarité positive)

(A. Gautheret-Dejean 2020)

SARS-CoV-2 : Pathogénicité

Récepteur entrée cellules
humaines

ACE 2

(angiotensin-converting
enzyme 2)

Nausées,
vomissement,
diarrhées

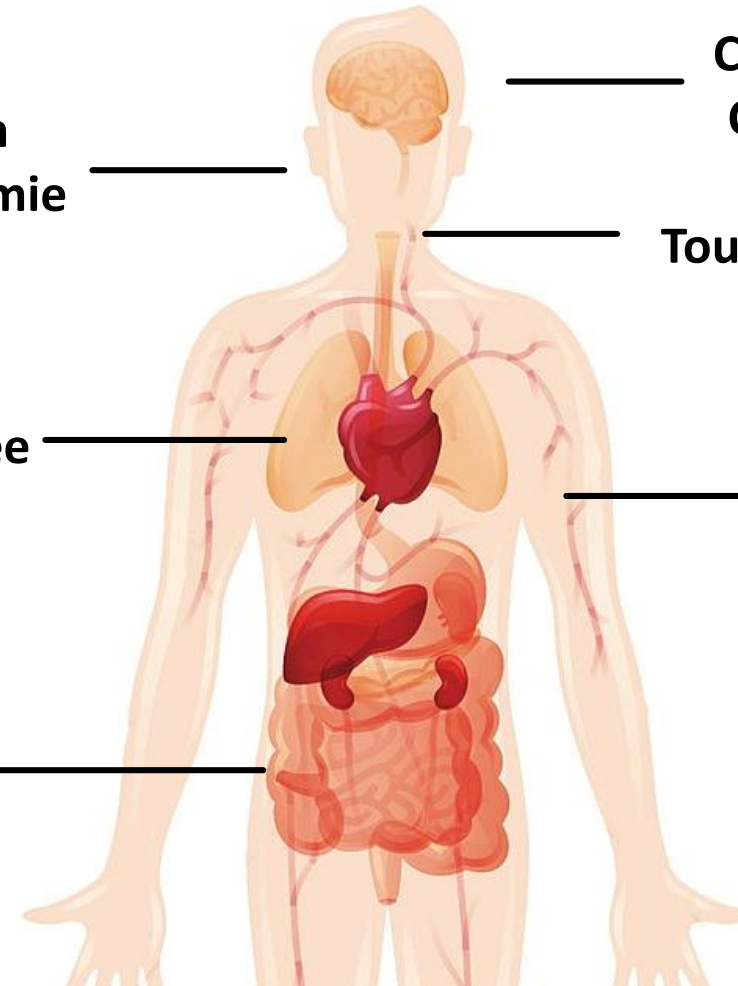
Congestion
nasale, Anosmie

Dyspnée

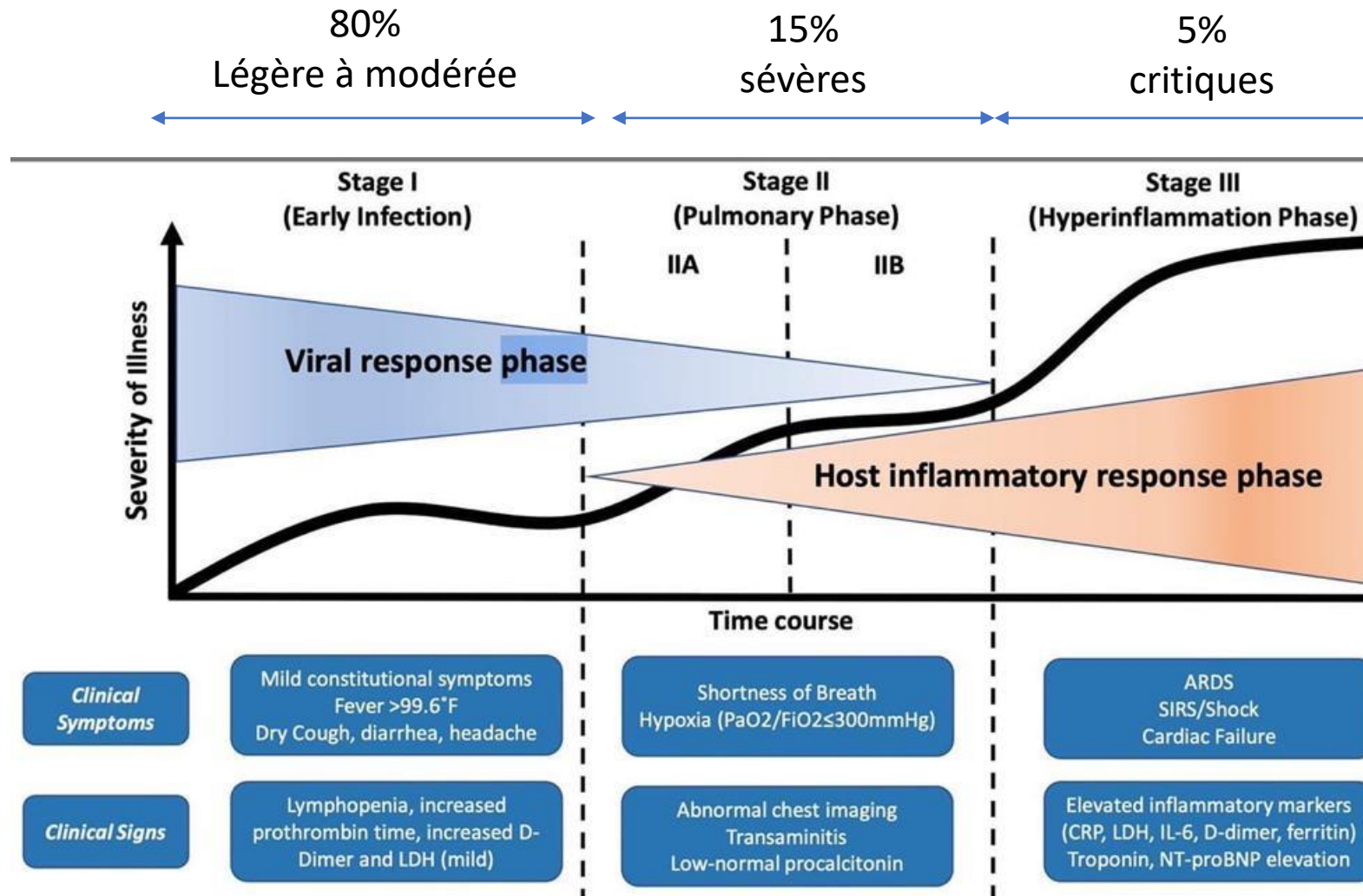
Céphalées,
Confusion

Toux, mal de gorge

Fatigue
Myalgie
Fièvre, frissons



Evolution « historique » des formes de Covid-19



Covid-19 : Anomalies radiologiques

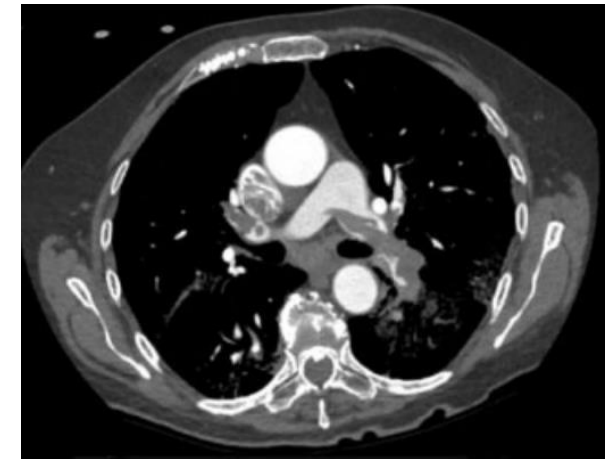
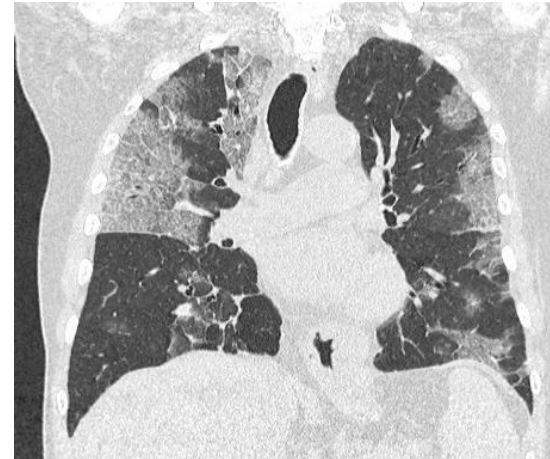
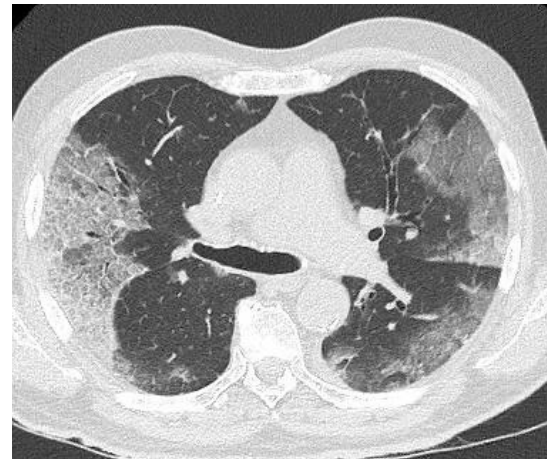
Pas de place pour la radiographie du thorax

TDM thoracique

- Sensibilité (95%)

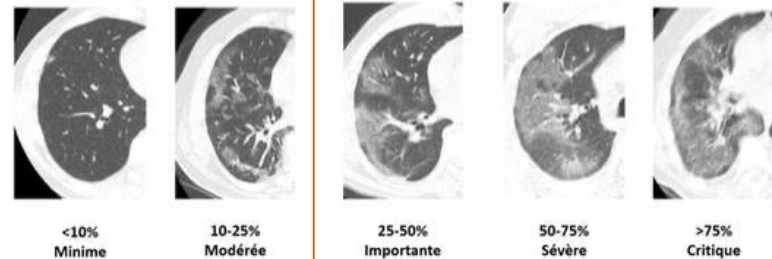
- Anomalies

Verre dépoli (66%)



Verre dépoli multifocal à prédominance périphérique

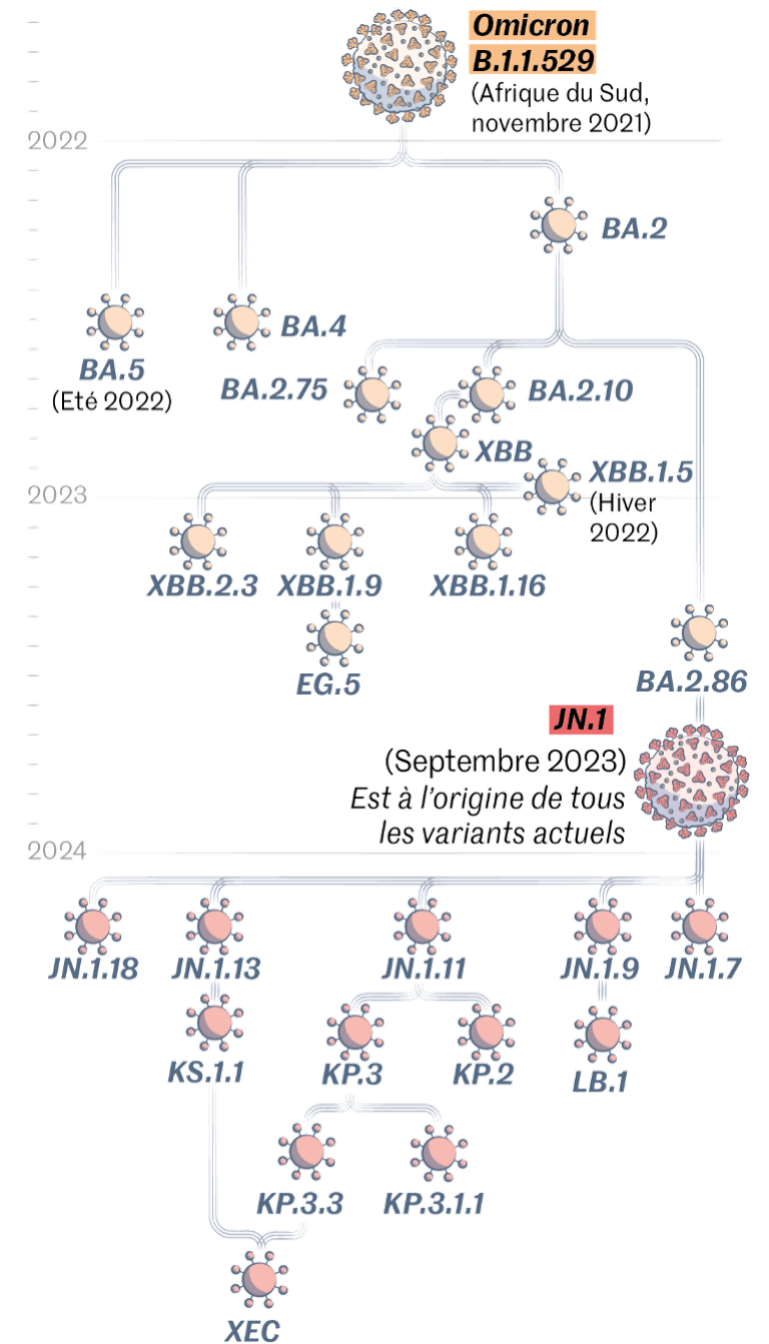
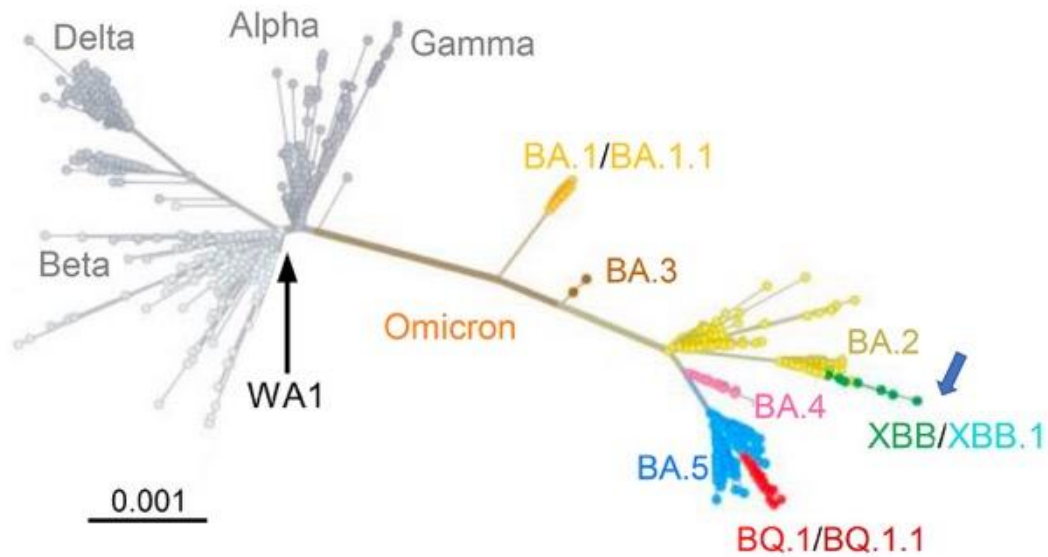
Embolie pulmonaire fréquemment associée



Surface de l'atteinte pulmonaire > 25% : risque évolution défavorable

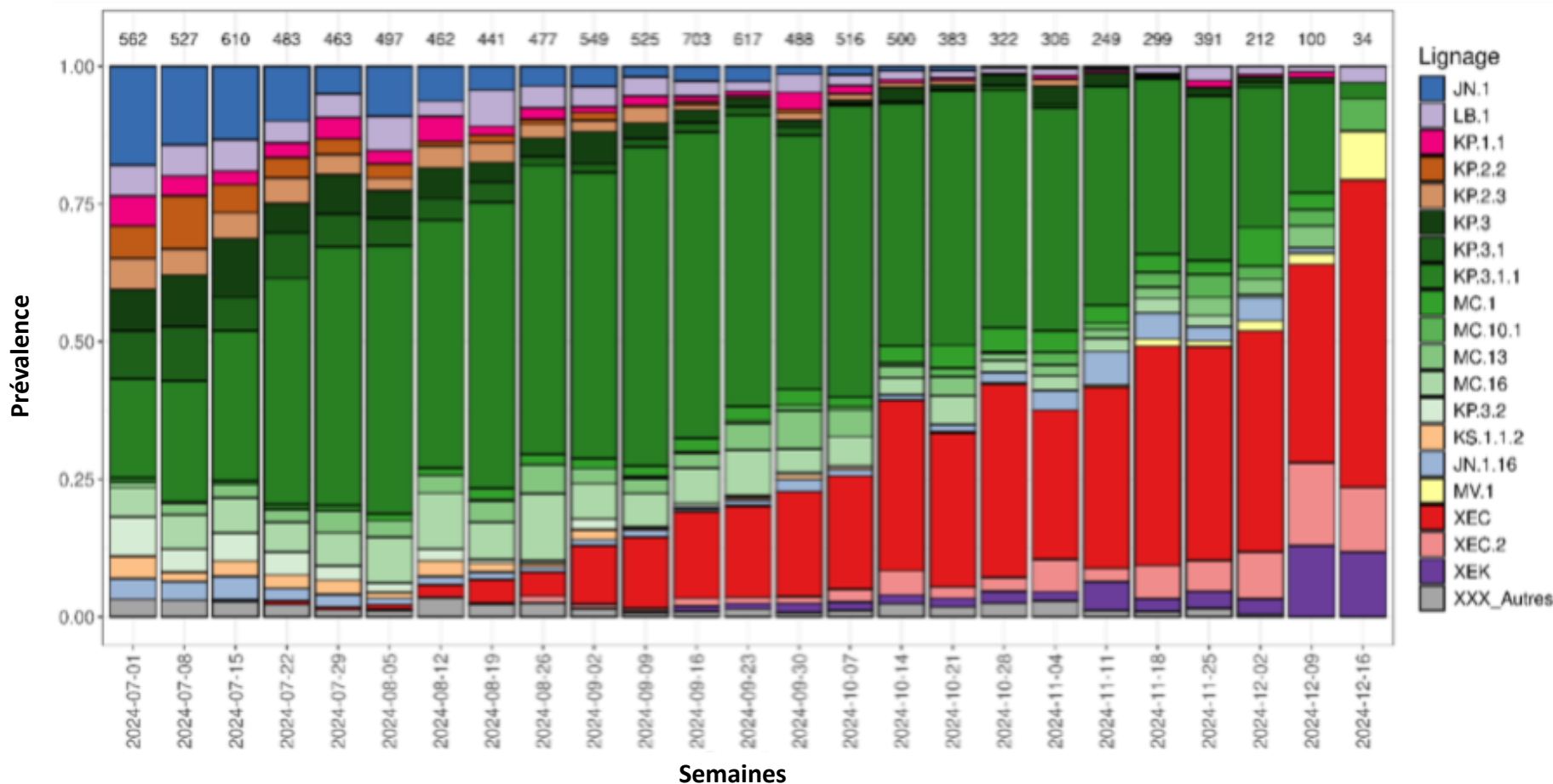
Danzi GB *et al.* Eur Heart J 2020 Mar
Yuan M *et al.* PLoS One 2020 Mar
Grillet F *et al.* Radiology 2020 Apr
Li K *et al.* Invest Radiol 2020 Jun

Evolution du virus

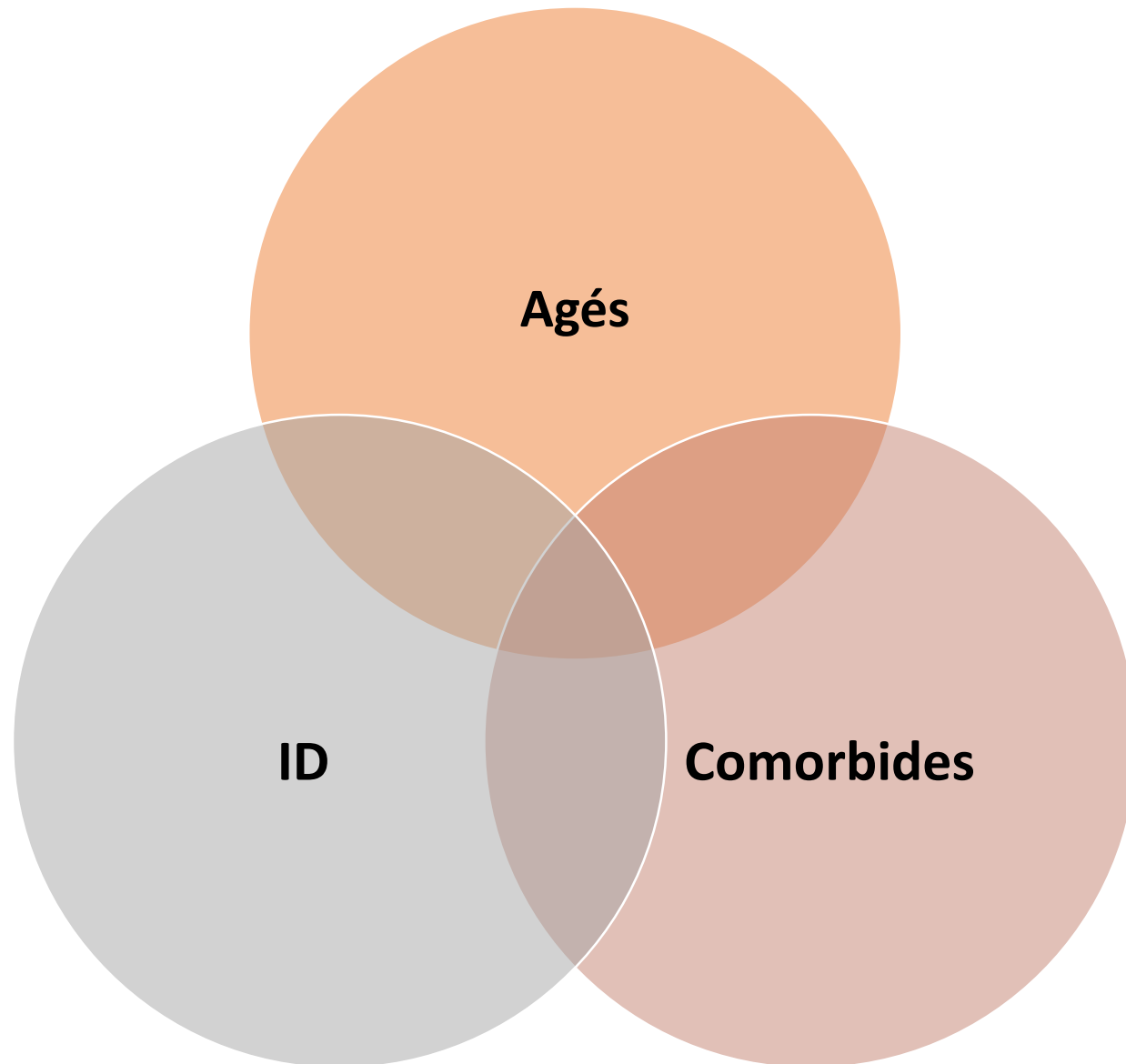


Variants actuels

Détection des variants SARS-CoV-2, France hexagonale



Qui est encore concerné par la COVID-19 ?



Cas admis en réanimation
France
2024-2025

	Grippe N = 318 (51%)		COVID-19 N = 208 (34%)		Infection à VRS N = 93 (15%)	
	N	%	N	%	N	%
Sexe						
Femme	150	47	78	38	35	38
Homme	165	52	128	62	57	61
Indéterminé	1	0	2	1	1	1
Non renseigné	2		0		0	
Classe d'âge (années)						
< 2	20	6	14	7	-	
2-17	21	7	4	2	-	
18-64	133	42	53	26	39	42
65 et plus	141	45	136	66	54	58
Non renseigné	3		1		0	
Données virologiques						
A, sans précision	216	79	-	-	-	-
A(H1N1)pdm09	27	10	-	-	-	-
A(H3N2)	7	3	-	-	-	-
B	24	9	-	-	-	-
Co-infection virus grippaux	1	0	-	-	-	-
Non renseigné	43		-	-	-	-
Présence de comorbidité(s)						
	274	87	186	89	92	99
Vaccination grippe pour la saison en cours						
Oui	47	15	15	7	20	22
Non	181	57	115	55	24	26
Ne sait pas/Non renseigné	90	28	78	38	49	53
Vaccination COVID-19 depuis moins de 6 mois						
Oui	27	8	11	5	13	14
Non	163	51	132	63	28	30
Ne sait pas/Non renseigné	128	40	65	31	52	56
Syndrome de détresse respiratoire aiguë						
Aucun	150	59	99	52	62	74
Mineur	27	11	8	4	8	10
Modéré	47	18	34	18	12	14
Sévère	32	13	50	26	2	2
Non renseigné	62		17		9	
Assistance ou aide ventilatoire la plus invasive						
Aucune	13	4	12	6	2	2
Ventilation non-invasive	208	68	118	57	68	75
Ventilation invasive	78	26	76	37	21	23
Assistance extracorporelle	6	2	1	0	0	0
Non renseigné	13		1		2	

Etude SEVARVIR 40 ICU en France

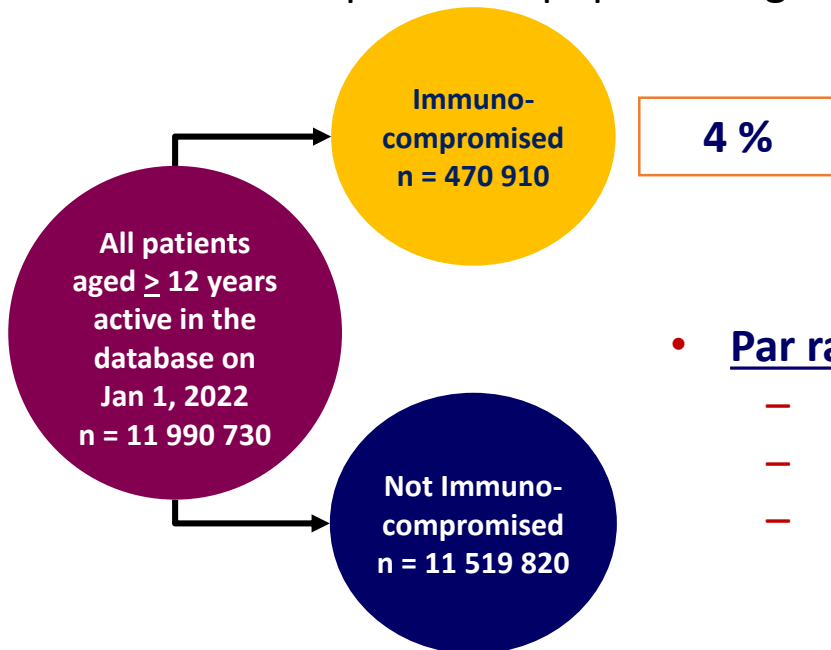
182 patients admis
Nov 2022-Janv 2024

Table 1 Clinical and biological characteristics of the 182 patients with severe SARS-CoV-2 infect unit admission according to the infecting SARS-CoV-2 "sublineage groups" (XBB vs JN.1 group)

	Data available	All patients N = 182
Demographics and comorbidities		
Sex, females	182	67 (36.8%)
Age, years	182	70.7 [62.9;76.2]
Diabetes	165	61 (37.0%)
Obesity	181	46 (25.4%)
Body mass index, kg/m ²	181	25.5 [21.8;30.1]
Chronic heart failure	164	27 (16.5%)
Hypertension	165	96 (58.2%)
Chronic respiratory failure ^a	165	45 (27.3%)
Chronic renal failure ^b	165	35 (21.2%)
Cirrhosis	165	3 (1.8%)
Immunosuppression	165	58 (35.2%)
Immunosuppression	None	107 (65.2%)
	Solid organ transplant	11 (6.7%)
	Onco-hematological malignancies	27 (16.5%)
	Others ^c	19 (11.6%)
Number of comorbidities ^d	166	2.00 [1.00;3.00]
Clinical frailty scale	179	3.00 [2.00;4.00]
SARS-CoV-2 infection and vaccination		
Previous SARS-CoV-2 infection	145	26 (17.9%)
SARS-CoV-2 vaccination	148	123 (83.1%)
Number of doses among vaccinated	111	3.00 [3.00;4.00]
Last dose—ICU admission ^e , days	41	554 [265;680]

Part des immunodéprimés dans les COVID-19 sévères période Omicron

- Etude de cohorte rétrospective, UK
- Échantillon aléatoire de 25 % de personnes inscrites dans les bases de données du “National Health Service Digital” (couvrant 99 % de la population totale)
- Evaluer la COVID-19 sévère (hospitalisation, admission en réanimation, décès) chez les patients immunodéprimés vs population générale pendant l’ère Omicron janvier à décembre 2022



- Par rapport à la population globale, les personnes immunodéprimées
 - étaient plus âgées (66,1 vs 45,2 ans)
 - avaient plus souvent de multiples comorbidités (≥ 3 comorbidités 20,4 % vs 6,5 %)
 - avaient plus souvent reçu ≥ 3 doses du vaccin COVID-19 (85 % vs 51 %)

Part des immunodéprimés dans les COVID-19 sévères période Omicron

4 % de la population

22 %

de 20 910 hospitalisations

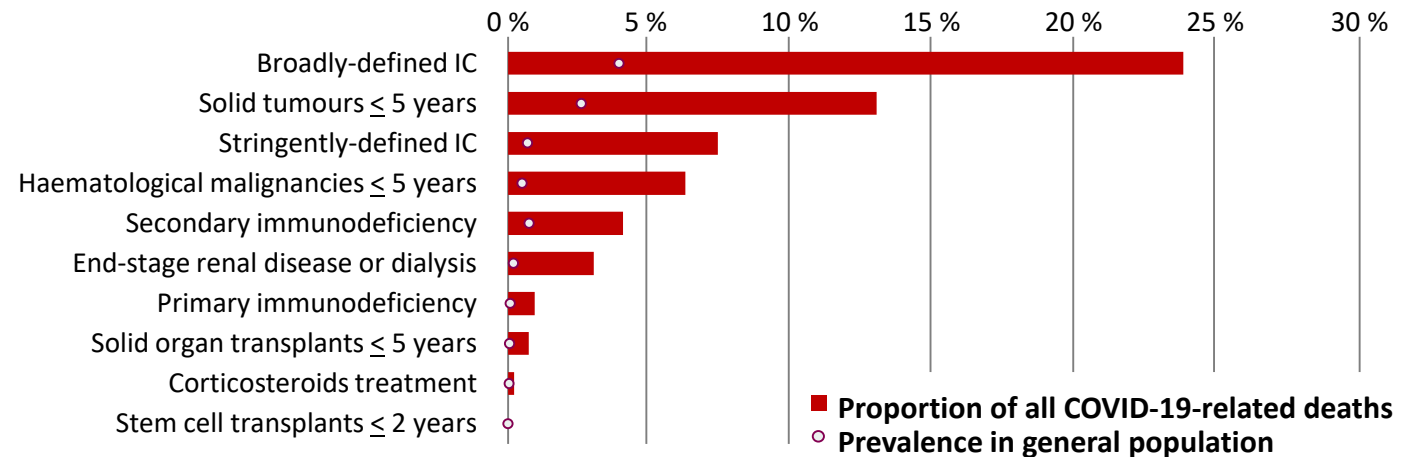
28 %

de 445 admissions en reanimation

24 %

de 4810 décès

COVID-19-related deaths

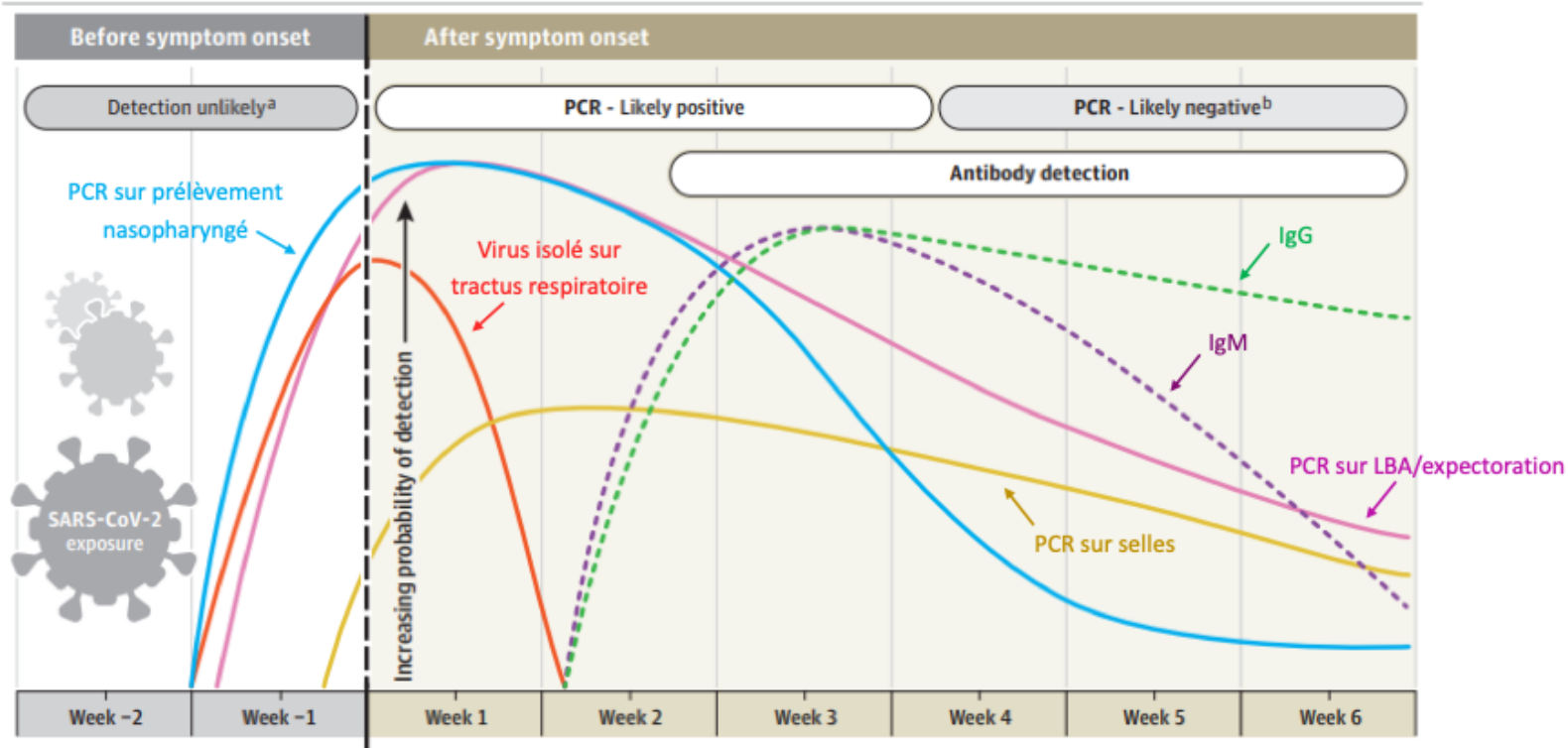


• ID les plus à risque de COVID-19 sévère :

- Transplantés d'Organe Solide
- Allogreffés
- Hémopathies Maligne en cours de traitement

Fardeau important de la COVID-19 chez les ID en période omicron en dépit de la vaccination

Diagnostic microbiologique



Sethuraman N et al. JAMA 2020 May

PCR sur écouvillon nasopharyngée est l'examen de référence - > interprétation du CT
Alternatives : écouvillon oro-pharyngé / salive

Test antigénique/ auto-test : moins performants

Quand et chez qui rechercher SARS-CoV-2?



Réseau de virologie et pharmacologie médicale



Société Française de Microbiologie

Version 1 _ 28/02/2023

NOUVEAUX CAS	
Patient symptomatique ^d	
Diagnostic initial lors d'une consultation médicale	Diagnostic moléculaire COVID-19 recommandé uniquement si patient à risque de forme sévère ^{e,1,8} . L'indication est posée sur le bénéfice attendu pour le patient et la recherche de virus respiratoires ne devrait pas se limiter au SARS-CoV-2 ^e .
Diagnostic initial lors d'une HDJ ou HC ou En amont d'une intervention chirurgicale	Diagnostic moléculaire COVID-19 recommandé ainsi qu'éventuellement une recherche des autres virus respiratoires selon le contexte clinique et épidémique ^{e,8} .

d : Tout patient présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë (fièvre isolée et/ou signes respiratoires hauts ou bas d'apparition récente).

Quand et chez qui rechercher virus respiratoires ?



Recommandations relatives aux indications de l'utilisation des tests quadriples (virus influenza A/B, RSV et SARS-CoV-2) et tests multiplex étendus pour le diagnostic des viroses respiratoires dans le contexte hospitalier et établissement de soins

MAJ - Version 1 _ 21/12/2023

En période épidémique
Patients hospitalisés et symptomatiques
 Privilégier PCR vs tests Ag
 Recherche quadriples VRS/Grippe A&B/SARS-CoV-2
Compléter la recherche **selon les situations**

Type de patient SYMPTOMATIQUE HOSPITALISÉ et type de service	Test quadriples détectant : - Virus influenza A / B - RSV - SARS-CoV-2*	PCR multiplex étendue ou panel complété avec adaptation selon équipement local
Patient adulte <u>SANS</u> risque de forme grave [†]	Recommandé	Non recommandé
Patient adulte <u>AVEC</u> risque de forme grave [†]	Recommandé	Recommandé en deuxième intention si test quadriples négatif et impact sur la prise en charge**
Patient immunodéprimé [‡]	Recommandé	Recommandé d'emblée si possible
Patient en service de réanimation [#]	Recommandé	Recommandé d'emblée si possible
Enfant [§] <u>AVEC</u> ou <u>SANS</u> risque de forme grave [†]	Recommandé	Recommandé d'emblée si impact prévisible sur la prise en charge en particulier hors des périodes de circulation des virus influenza et du RSV
Etablissement médico-social ou sanitaire ou EHPAD	Recommandé	Non recommandé
Patient en service de gériatrie	Recommandé	Recommandé en deuxième intention si test quadriples négatif et impact sur la prise en charge** ou permettant un renforcement des mesures de prévention et éviter les transmissions nosocomiales
Exploration d'un cluster	Recommandé, utiliser un test détectant l'agent infectieux responsable du cluster***	
Femme enceinte	Recommandé	Non recommandé
Personnel soignant en contact avec des personnes susceptibles de faire une forme grave [†]	Recommandé****	Non recommandé****

Covid-Long

Définition

- Covid-Long ou Syndrome Post-Covid
- OMS : “Personnes présentant des antécédents d’infection probable ou confirmée par le SARS-CoV-2, généralement 3 mois après l’apparition de la COVID-19 avec des symptômes qui persistent au moins 2 mois et qui ne peuvent pas être expliqués par un autre diagnostic. Ces symptômes peuvent fluctuer ou récidiver au fil du temps et ont généralement un impact sur le fonctionnement quotidien.”
- Prévalence en France = 4% (Santé publique France)

Physiopathologie

Phénotypes de COVID long



Respiratoire

Toux

Dyspnée

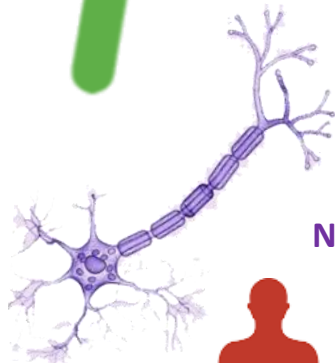


Fatigue
chronique

Asthénie

Perte mémoire

Céphalées



Neurosensoriel

Ageusie

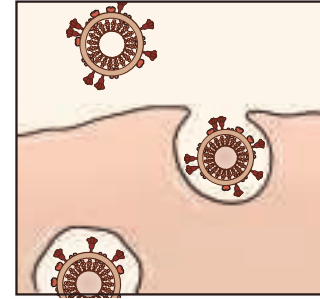
Anosmie



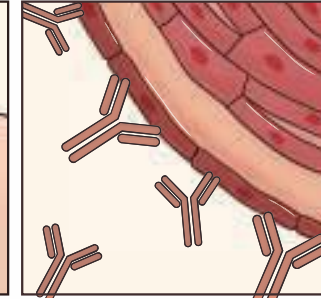
Douleurs
chroniques

Myalgies

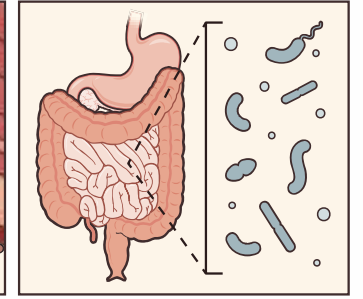
Arthralgies



Viral persistence
may cause inflammation and reactivate dormant viruses.



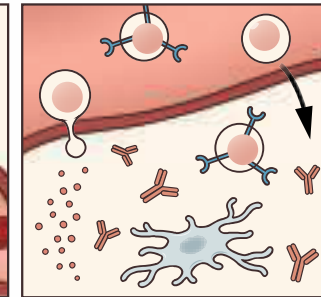
Immune dysregulation
may increase immune reactivity.



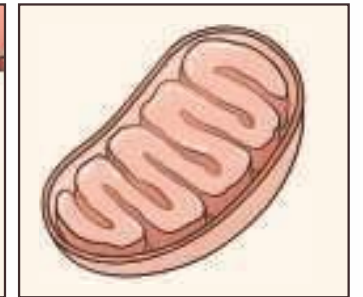
Microbiome dysbiosis
may impair gut-brain signaling and metabolic regulation.



Endothelial inflammation
may activate coagulation cascades and elicit microthrombosis.



Neuronal inflammation
may result from activated microglia and immune cells.



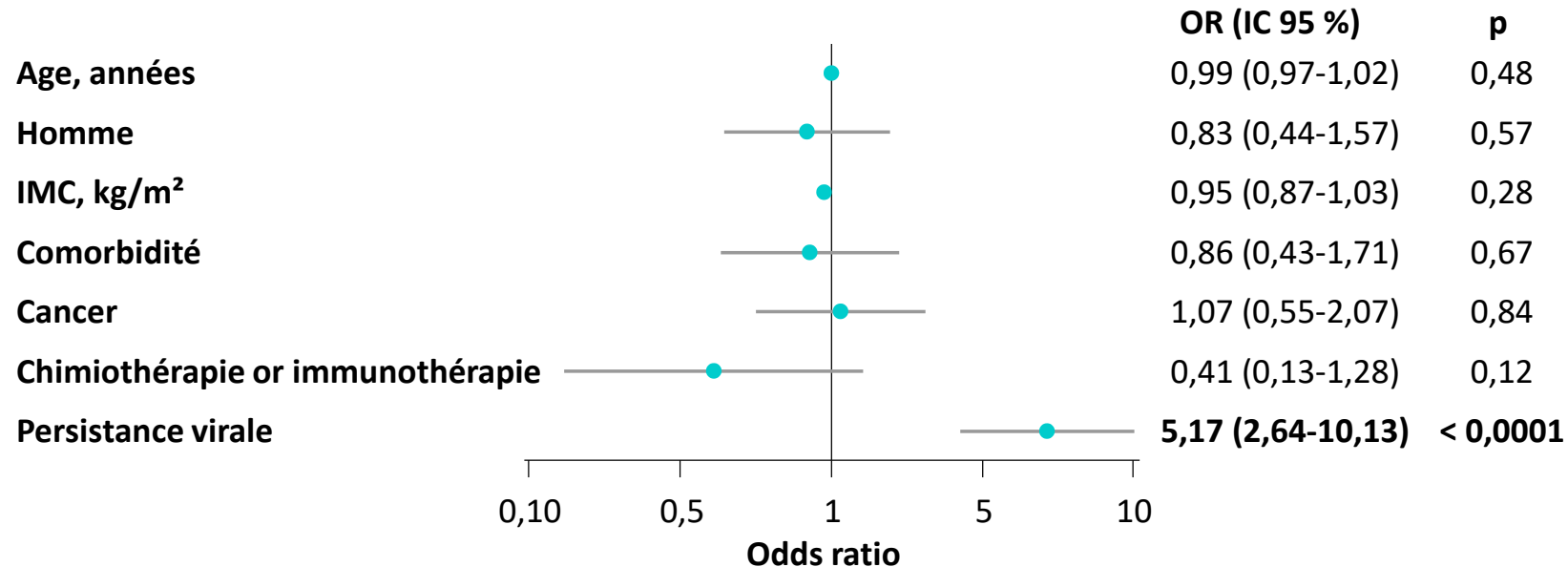
Mitochondrial dysfunction
may impair metabolism and lead to fatigue and metabolic symptoms.

COVID long et persistance de SARS-CoV-2 dans les tissus

- Etude transversale, monocentrique, Chine, janvier-avril 2023 (post-Omicron)
- Chez 225 patients ayant eu une COVID-19 modérée confirmée, prélèvement de 317 échantillons 1 mois, 2 mois ou 4 mois après l'infection aiguë : 201 tissus opératoire, 59 biopsies gastriques, 57 prélèvements sanguins
- Détection de SARS-CoV-2 par PCR digitale en gouttelettes, avec confirmation par hybridation ARN in-situ, immunofluorescence et immunohistochimie
- Evaluation téléphonique à 4 mois : symptômes de COVID long ? (présence chez 34 % des patients)
- Présence d'ARN viral dans échantillons tissulaires : 30 % à M1, 27 % à M2, 11 % à M4
- Rare présence d'ARN viral dans les échantillons de plasma ou de cellules circulantes chez les ID mais pas chez les immunocompétents

COVID long et persistance de SARS-CoV-2 dans les tissus

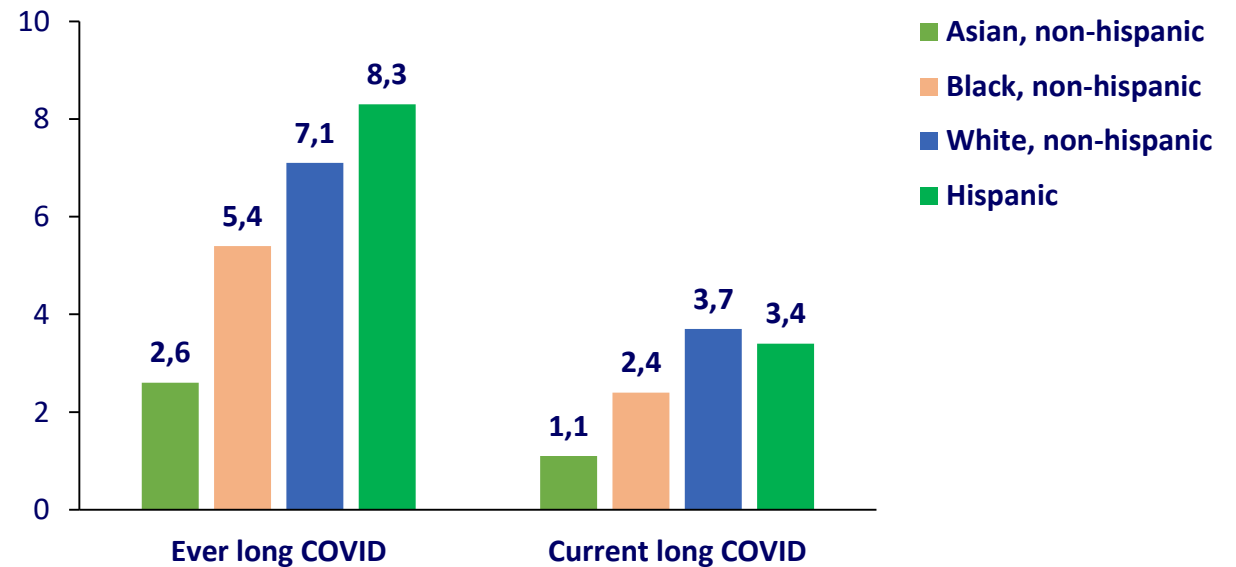
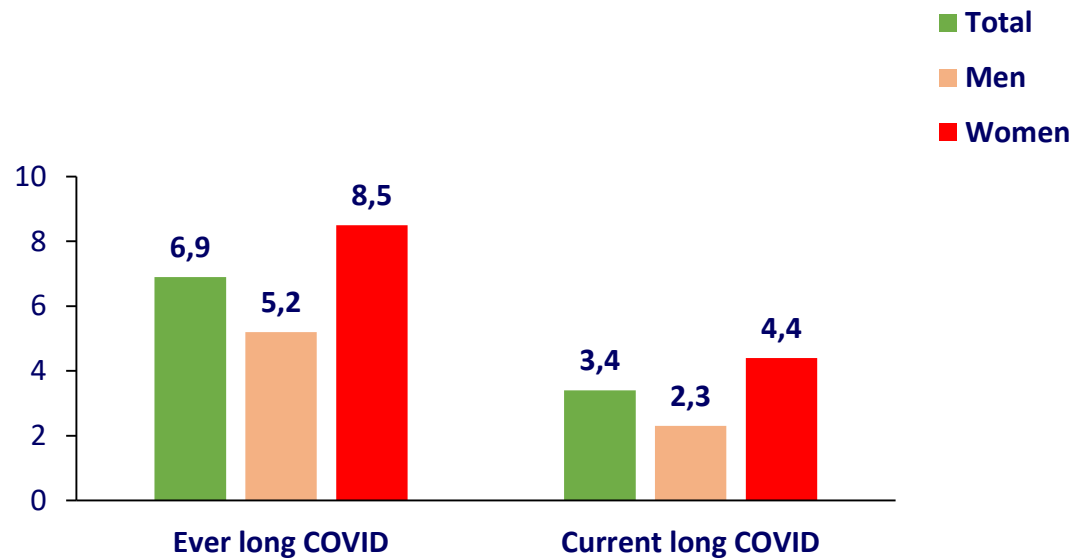
Facteurs associés à COVID long (analyse multivariée)



- La détection d'ARN viral dans les tissus après guérison de la COVID-19 est associée à un risque très élevé de COVID long
- Une charge virale tissulaire plus élevée est associée à un risque plus élevé de COVID long
- Analyse transcriptomique :
 - Poumon : en cas de persistance virale, régulation négative des gènes impliqués dans la défense immune innée et adaptative et de gènes impliqués dans la défense immunitaire spécifique anti-SARS-CoV-2
 - Vaisseaux : en cas de persistance virale, dysrégulation de gènes reliés aux cascades de la coagulation et du complément, et de gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol

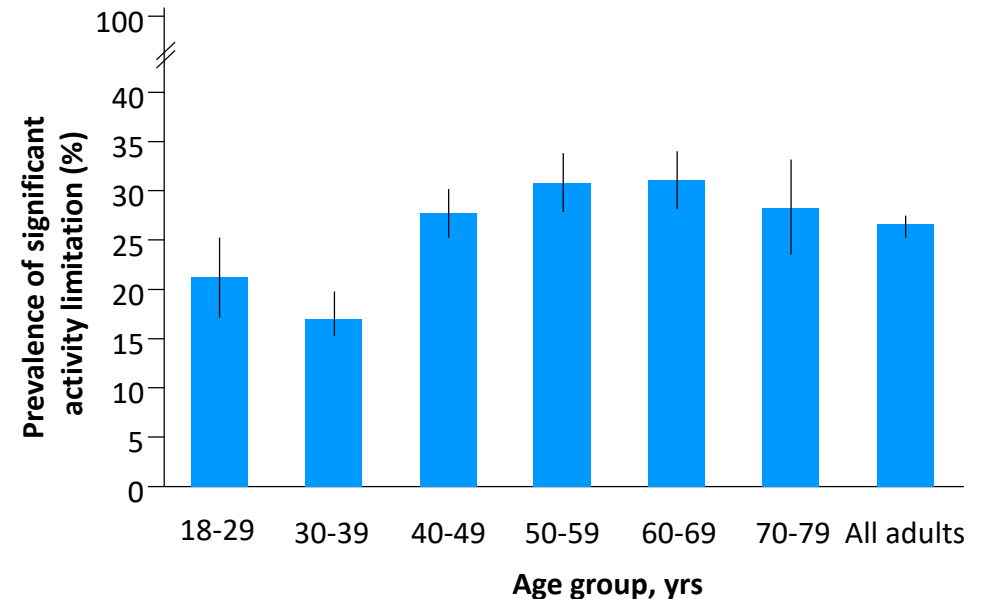
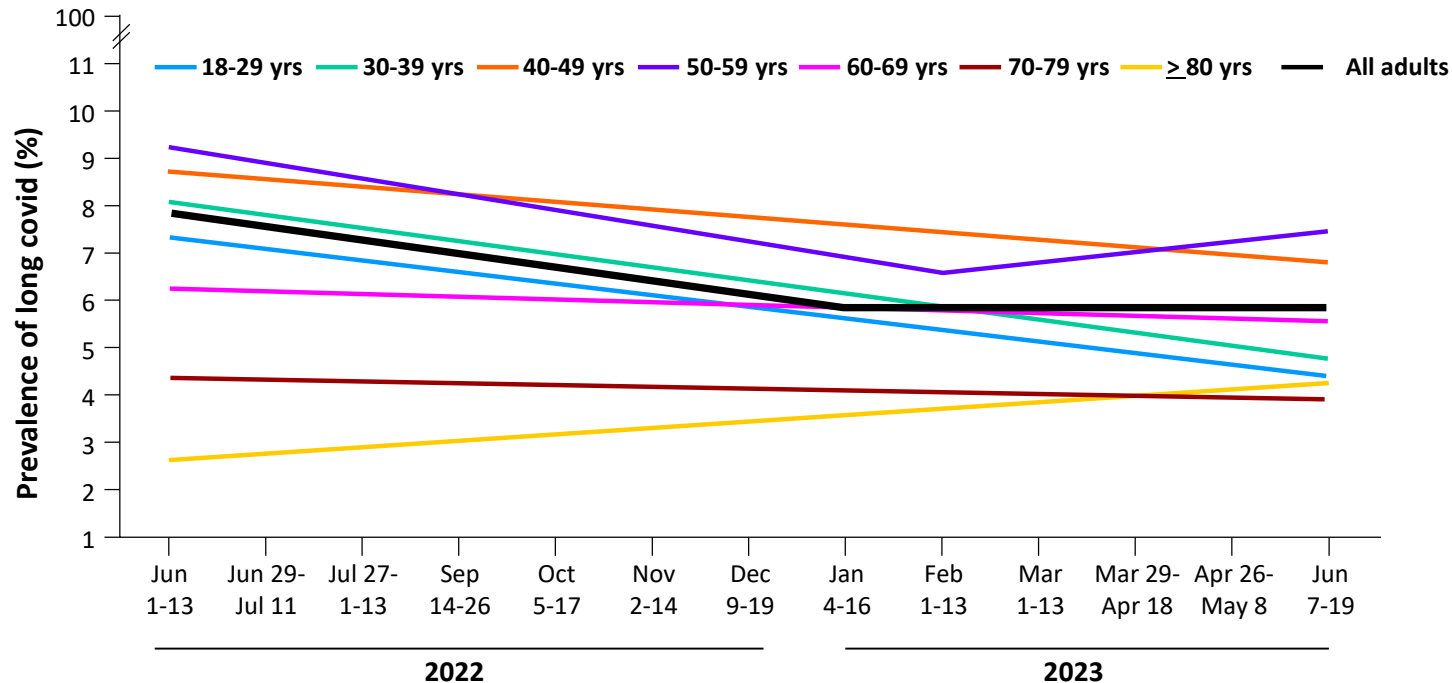
Prévalence du COVID-Long aux Etats-Unis (1)

- Enquête sur un échantillon représentatif de 27 000 personnes en 2022
- **6,9 %** avaient déjà eu un Covid-Long et **3,4 %** l'avaient au moment de l'enquête
- Plus fréquent chez les femmes, les 35-49 ans, les personnes d'origine hispanique, les plus faibles revenus, les habitants de ville plus petite taille



Prévalence du COVID-Long aux Etats-Unis (2)

- Household Pulse Survey, échantillon représentatif
- Enquêtes transversales répétées toutes les 2 semaines de juin 2022 à juin 2023
- **7,9 % de Covid-Long en juin 2022 à 6,5 % en juin 2023**
- 25 % ont une limitation significative de leur activités quotidiennes



Prévention du COVID-Long par la vaccination (1)

- Registre population adulte des deux plus grandes régions de Suède
- Comparaison incidence COVID-Long (diagnostic médical) au moins 1 mois après un 1^{er} épisode de COVID-19 entre vaccinés et non vaccinés entre décembre 2020 et février 2022
- Suivi entre 1^{ere} infection et survenue COVID-Long , revaccination, réinfection ou décès

590 000 individus avec un 1^{er} épisode de COVID-19

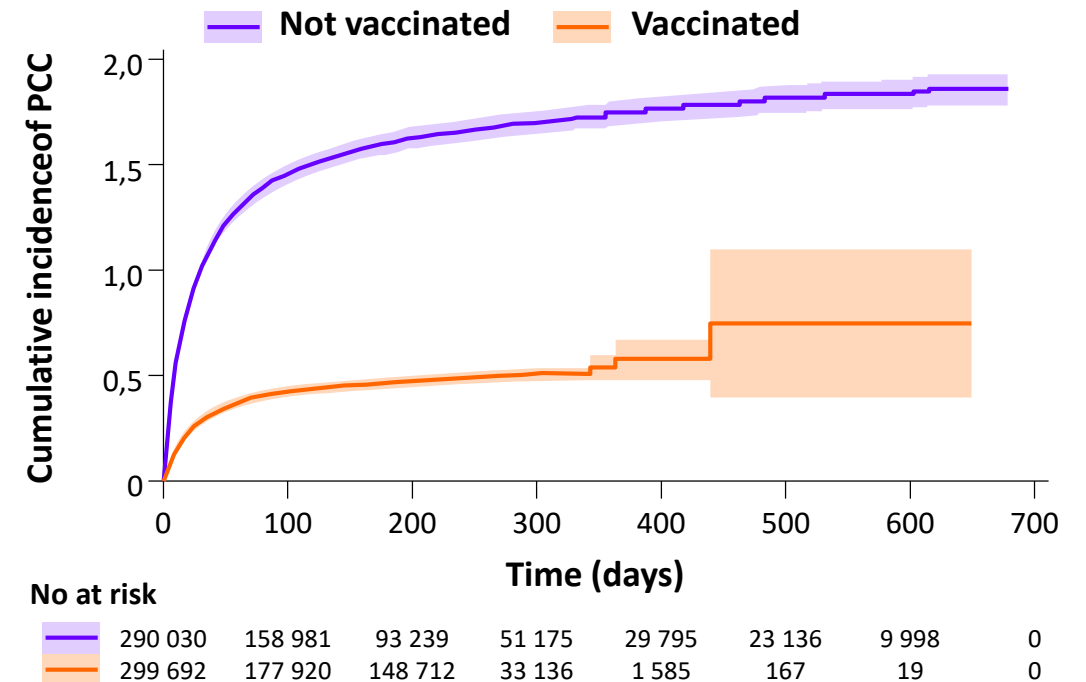
51 % de vaccinés

Médiane de suivi à partir de J28
après COVID-19 = 129 jours (IIQ 51-287)

0,4 % Covid-long chez vaccinés

vs

1,4 % chez les non vaccinés



Prévention du COVID-Long par la vaccination (2)

Covid-19 vaccination before infection and risk of post-covid-19 condition (PCC)

	Total No	No (%) with PCC	Hazard ratio (IC 95 %)			P-value‡	Vaccine effectiveness % (IC 95)‡
			Crude	Partially adjusted model*	Fully adjusted model†		
No vaccination	290 299	4 118 (1,4)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Any vaccination§	692 030	1 201 (0,4)	0,29 (0,27-0,31)	0,41 (0,38-0,45)	0,42 (0,38-0,46)	< 0,001	58 (54-62)
Separate stratified analyses							
1 dose	21 111	192 (0,9)	0,83 (0,72-0,96)	0,79 (0,68-0,91)	0,79 (0,68-0,91)	0,002	21 (9-32)
2 doses	205 650	743 (0,4)	0,27 (0,25-0,29)	0,40 (0,36-0,45)	0,41 (0,37-0,45)	< 0,001	59 (55-63)
≥ 3 doses	72 931	266 (0,4)	0,23 (0,20-0,26)	0,26 (0,22-0,31)	0,27 (0,23-0,32)	< 0,001	73 (68-77)

Ajustement sur Age, sexe, variant, comorbidités, nombres consultations médicales dans l'année, région naissance, niveau éducation et emploi

La vaccination avant la 1^{ère} infection réduit le risque de COVID-Long
Efficacité augmente avec le nombre de doses de vaccin reçues

Reduction in long-COVID symptoms and symptom severity in vaccinated compared to unvaccinated adults

Etude prospective 1370 patients

Long COVID à J90 :

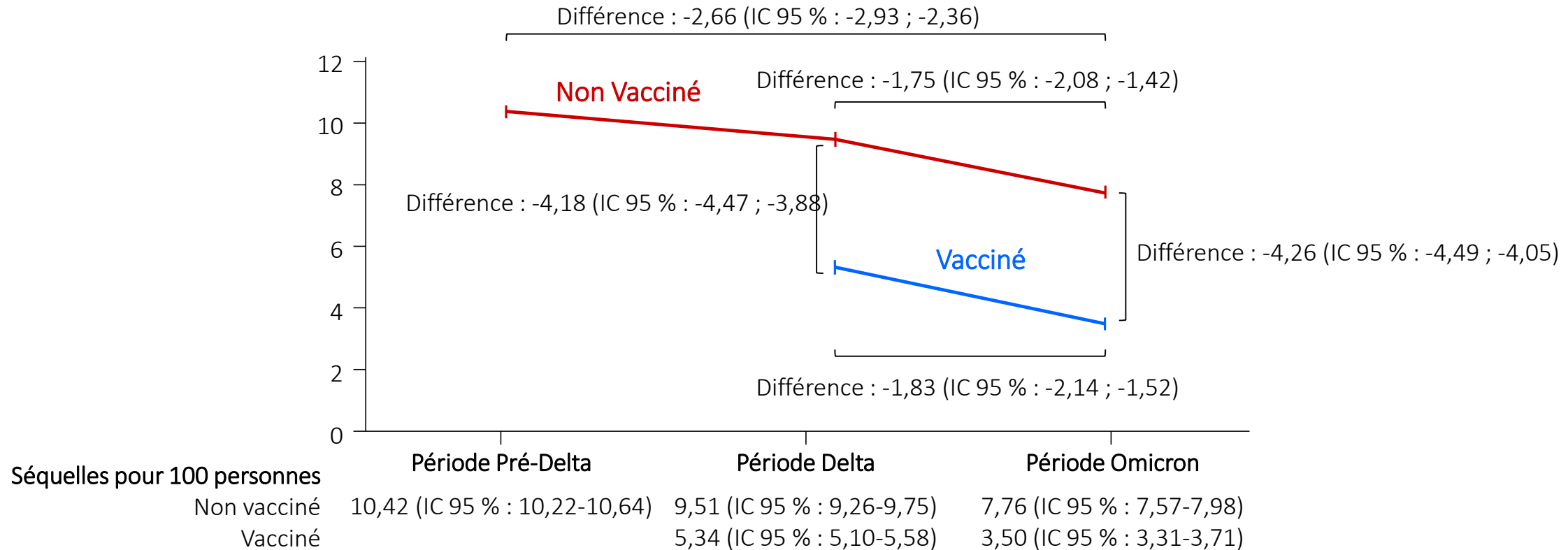
27% des non-vaccinés vs 8% des vaccinés (RR: 0.31 [0,22-0,42])

Séquelles de la COVID-19 selon la période

- Objectif : évaluer le risque et le fardeau des séquelles post-COVID au cours de différentes périodes de la pandémie
- Recueil des données de santé chez les Vétérans US entre mars 2020 et janvier 2022
 - 441 583 avec COVID-19
 - 4 748 504 témoins non infectés
- Estimation
 - De l'incidence cumulée des séquelles post-COVID-19 aiguë pour période pré-Delta, Delta et Omicron, et selon vaccination ou non
 - Des années de vie corrigées sur l'incapacité (DALY) = perte « d'années productives »
- Séquelles post-aiguë = ensemble des symptômes ou pathologies décrites dans la littérature (cardiovasculaires, coagulation et hématologiques, asthénie, gastro-intestinales, rénales, neurologiques, psychiatriques, métaboliques, musculosquelettiques et pulmonaires)

Séquelles de la COVID-19 selon la période

Incidence cumulée des séquelles post-COVID-19 aiguë à 1 an (%)



- La diminution des séquelles post-COVID entre les périodes pré-Delta ou Delta et la période Omicron est attribuable
 - Pour 24 à 30 % à l'effet « Période » (modification variant, autres changements temporels)
 - Pour 70 à 76 % à l'effet « Vaccin »

Traitement antiviral précoce pour prévenir le COVID-Long

- Etats-Unis, Base des Vétérans, diagnostic de COVID-19 ambulatoire entre janvier et décembre 2022
- Incidence COVID-Long (Score Global Burden of Disease Long COVID Collaborators) à M6
- 281 793 inclus (age moyen 62 ans, 86 % hommes)
 - 13 % ont reçu du Nirmatrelvir/r
- Incidence COVID-Long
 - **17,5 %** si pas de traitement
 - **13 %** si nirmatrelvir/r (réduction absolue 4,5 %, relative 26 %, $p = 0,001$)
- Efficacité chez non vaccinés, vaccinés, booster
- Efficacité lors 1^{ère} infection et réinfection
- Etats-Unis, Medicare, > 65 ans, diagnostic de COVID-19 ambulatoire entre Janvier et Septembre 2022
- Incidence COVID-Long (définition OMS) dans les 4 à 12 semaines
- 2,2 millions inclus,
 - 19,5 % ont reçu du nirmatrelvir/r
 - 2,6 % molnupiravir
- Incidence COVID-Long
 - **14,5 %** si pas de traitement
 - **11,8 %** si nirmatrelvir/r (réduction absolue 2,7 %, relative 13 %, $p=0.001$)
 - **13.7 %** si molnupiravir (réduction absolue 0,8 %, relative 8 %, $p = 0,001$)

Un traitement précoce par nirmatrelvir/r réduisait le risque de COVID-Long

Pré et probiotiques en traitement du COVID-Long

- Essai de phase 3, monocentrique, Hong-Kong, double aveugle, randomisé contre placebo juin 2020 à août 2022
- Inclusions : Adultes présentant au moins 1 symptôme de COVID-Long au moins 4 semaines après un COVID-19
- Randomisation (1:1): SIM01 ou placebo (vitamine C) deux fois par jour pendant 6 mois
- **SIM01** = 20 milliards d'UFC de 3 espèces bactériennes (Bifidobacterium adolescentis, B bifidum et B longum) + 3 composés prébiotiques (galacto-oligosaccharides, xylo-oligosaccharides et resistant dextrine)
- Critère de jugement principal : Disparition des symptômes à M6, évaluation par questionnaire
- Interdiction utilisation pré/probiotiques ou antibiotiques pendant la période de l'étude
- Analyses en ITTm : 436 participants : 232 ont reçu SIM01, 231 ont reçu un placebo
- Age médian : 49 ans, femmes : 66 %
- 68 % infection période omicron, 84 % forme légère, Délai inclusion / COVID-19 = 4 mois
- 70 % primo-vaccination avant l'infection
- En moyenne 8 symptômes de COVID-Long (fatigue (85 %), perte mémoire (80 %), troubles concentration (70 %))

Pré et probiotiques en traitement du COVID-Long

Probabilité de disparition des symptômes (analyse multivariée)

	Indicator	OR (IC 95 %)	p
Fatigue			
Treatment group	SIM01	2,337 (1,540-3,546)	0,0001
Suspected variant	Omicron	3,628 (2,169-6,071)	< 0,0001
Memory loss			
Treatment group	SIM01	1,983 (1,274-3,088)	0,0024
Suspected variant	Omicron	2,465 (1,367-4,445)	0,0027
Difficulty in concentration			
Treatment group	SIM01	2,644 (1,687-4,143)	< 0,0001
Insomnia			
Treatment group	SIM01	2,096 (1,301-3,379)	0,0024
Vaccination before infection	Vaccinated	3,414 (1,858-6,271)	0,0001
Coughing			
Severity of acute COVID-19	Asymptomatic or mild	7,236 (2,623-19,963)	0,0001
Muscle pain			
Suspected variant	Omicron	2,706 (1,460-5,015)	0,0016
Gastrointestinal upset*			
Treatment group	SIM01	1,995 (1,304-3,051)	0,0014
General unwellness			
Treatment group	SIM01	2,461 (1,466-4,131)	0,0007
Suspected variant	Omicron	3,507 (1,817-6,767)	0,0002

- Pas de différence sur activité physique ou qualité de vie entre les 2 groupes
- Pas de différence en termes d'effet indésirable
- Diversité et richesse bactérienne significativement plus importante entre M6 et J0 dans groupe SIM01 pas dans groupe placebo
- Diminution significative du nombre gène de résistance antibiotiques à M6 dans groupe SIM01 pas dans la groupe placebo
- Hypothèses : impact de certaines espèces bactériennes sur développement COVID-Long, impact microbiote sur réponse immunitaire, profil inflammatoire

Un traitement symbiotique pourrait avoir un effet bénéfique sur certains symptômes du COVID-Long

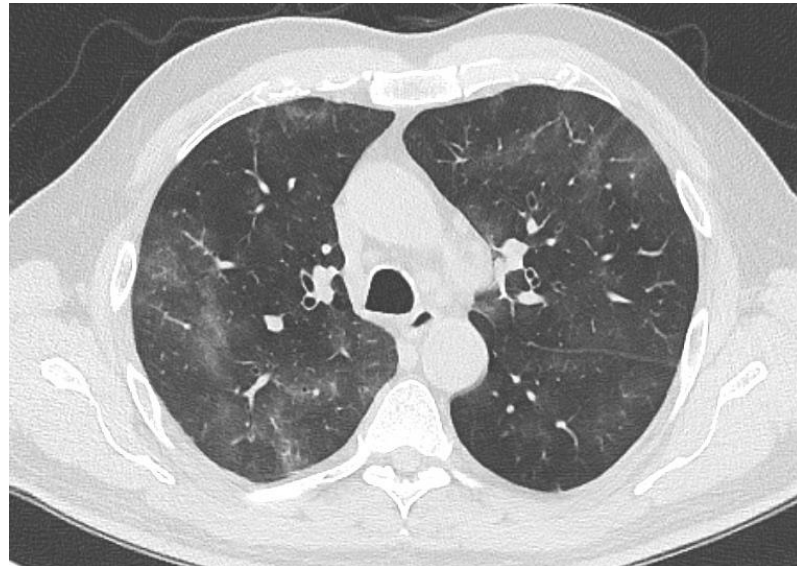
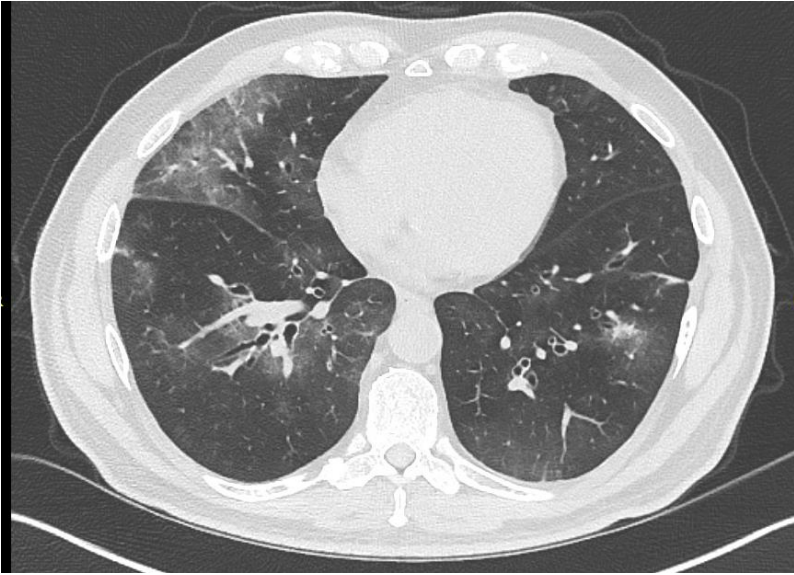
Covid persistant

Définition

Virologic criteria	Clinical criteria	Imaging criteria	Host criteria
<p>Evidence for persistent SARS-CoV-2 replication \geq 14 days after disease onset:</p> <p>Positive antigen test or PCR</p> <p>In patients with a negative nasopharyngeal swab that meet other criteria for pCOVID, performing BAL should be considered to rule out other etiologies and confirm the diagnosis with PCR or culture on BAL-fluid.</p>	<p>Two or more of the following signs or symptoms, persistently or intermittently present for a duration of \geq 14 days following disease onset:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fever2. Extreme fatigue3. Respiratory symptoms, including cough and dyspnea4. Weight loss5. Diarrhea6. Elevated inflammatory markers (CRP, ferritin etc.)	<p>Changes in lung parenchyma on chest radiography or chest CT. In patients with normal or non-informative chest X-rays, we recommend performing a chest CT which often demonstrates ground-glass opacities.</p>	<p>One of the following:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Treatment with CD20-inhibitors for any indication within the past 12 months.2. Hematologic malignancy (CLL, multiple myeloma, or NHL) with hypogammaglobulinemia or treatment with B-cell-targeted therapy (anti-CD19, CD20 antibodies, Bruton Kinase inhibitors).3. Bone marrow transplant recipients in the past year/treated for GVHD.4. CAR-T therapy recipients.5. Solid organ transplant recipients.6. Hypogammaglobulinemia for any reason.7. Other severe primary or acquired immunodeficiency.

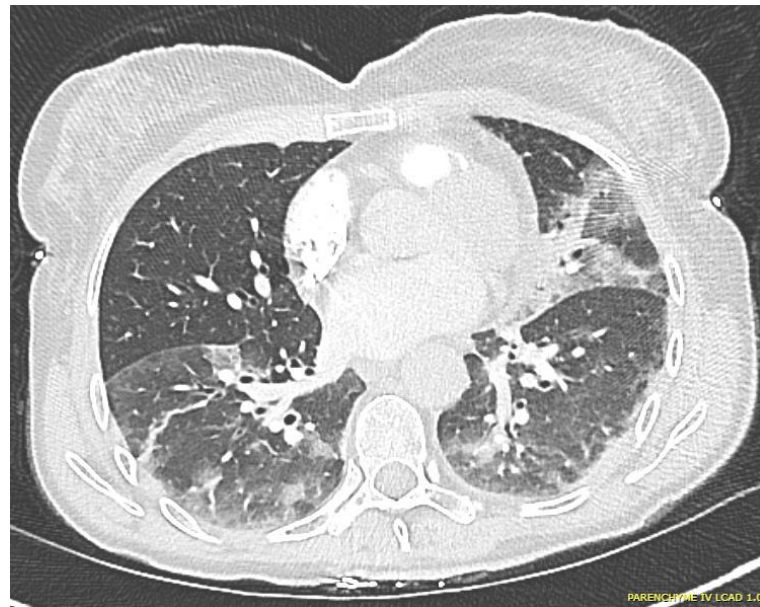
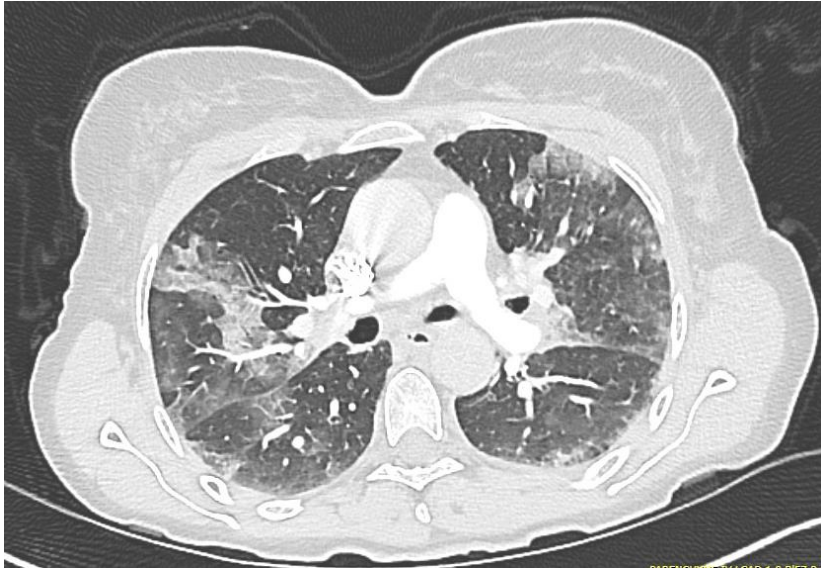
Figure 1: Criteria for the Diagnosis of Persistent COVID-19 (pCOVID)

COVID-19 persistant

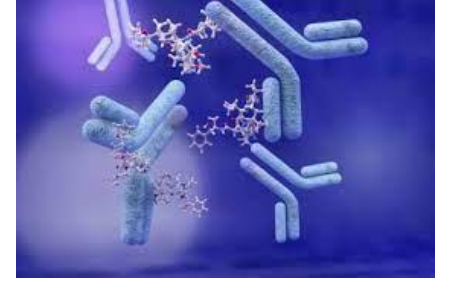


- 71 ans
- lymphome folliculaire
- Ritux + Bendamustine
- 4 doses vaccins
- Covid-19 + il y a 1 mois
- Fièvre et dyspnée

COVID-19 persistant



- 52 ans
- PR
- Ritux
- 5 doses vaccins
- Covid-19 + il y a 3 semaines
- Fièvre et douleur thoracique

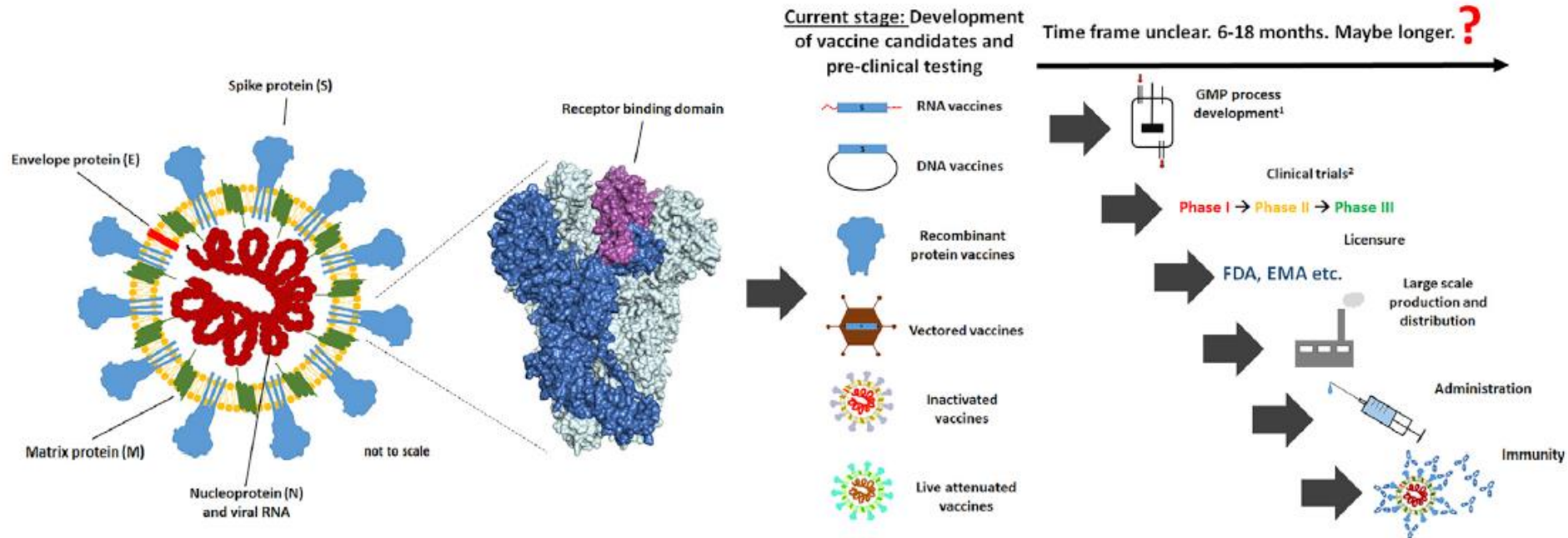


Prévention

Prévention

Vaccins

Plateformes vaccinales



adapté de F. Amanat et al, Immunity 2020

- 1) Vaccins ARNm : **Pfizer, Moderna**
- 2) Vaccins vecteurs viraux (adénovirus): **Astrazeneca, Janssen**
- 3) Vaccins protéine recombinante: **Novavax, Sanofi**, Hipra
- 4) Vaccins virus inactivé: Sinovac, Sinopharm (Chine), **Valneva**

Vaccins actuels

- Plus que vaccin à ARNm
- 4^{ème} génération = Vaccin adapté à **JN.1**
- (1^{ère} génération : souche originelle
- 2^{ème} génération: Omicron BA.4/5
- 3^{ème} génération : Omicron XBB.1.5)

Campagne vaccination Automne 2024

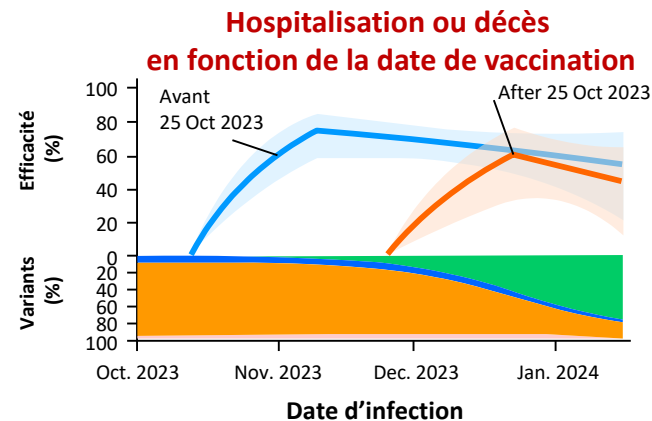
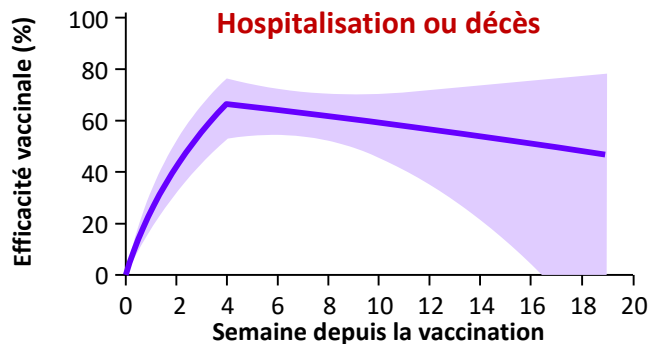
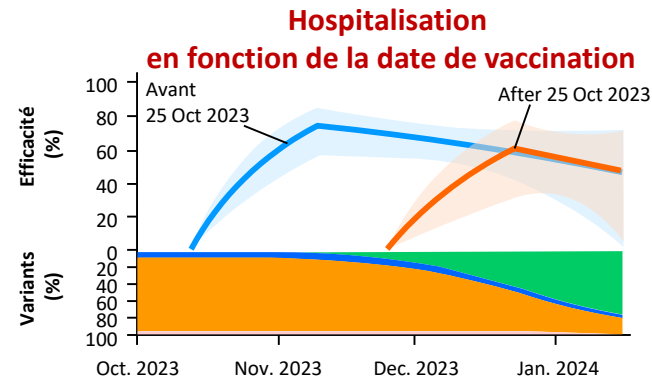
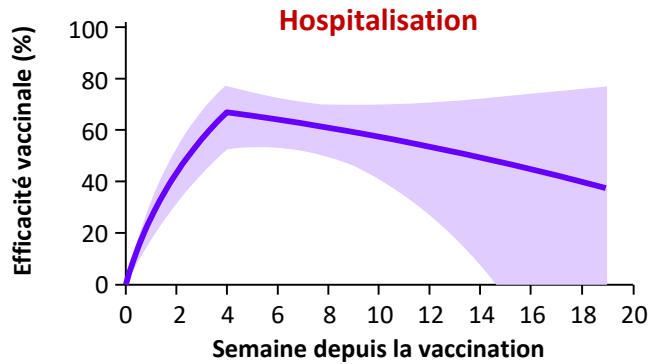
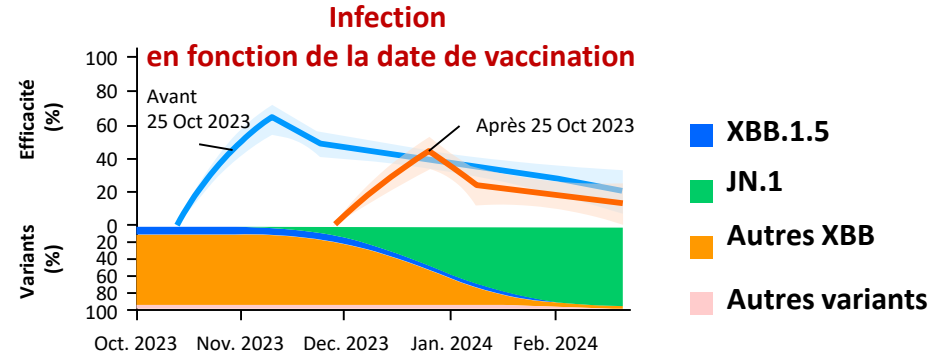
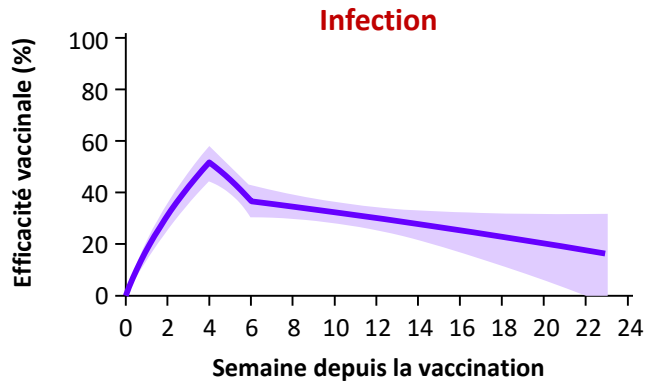
- 15 octobre 2024
- Couplée Grippe/COVID-19
- Co-administration recommandée
- Public cible COVID-19 = public cible Grippe + Troubles psychiatriques/Trisomie 21/Démence
- Délai dernier vaccin ou infection = 6 mois (3 mois si > 80 ans ou ID)
- Privilégier vaccin à ARNm
- Adapté au variant JN.1
- Uniquement Comirnaty disponible

Couverture vaccinale France campagne
Automne/hiver 23/24
30% des plus de 65 ans
12% des professionnels de santé

Efficacité des vaccins XBB.1.5

- Vaccins adaptés à Omicron XBB.1.5 utilisés à partir automne 2023
- Efficacité en vie réelle de ces vaccins entre 11/09/23 et 21/02/24
- Nebraska, USA, croisement bases de données de 1,8 millions de personnes
- 218 250 personnes (12 %) ont reçu rappel vaccinal (99,7 % vaccin à ARNm)
- Changement de variant majoritaire sur la période (EG.5 → JN.1), part de XBB.1.5 est passée de 10 à 1 % sur la période
- 21 988 infections, 1 364 hospitalisations et 237 décès liés à la COVID-19
- Evaluation de l'efficacité vaccinale sur les infections, les hospitalisations et les décès

Effacité des vaccins XBB.1.5

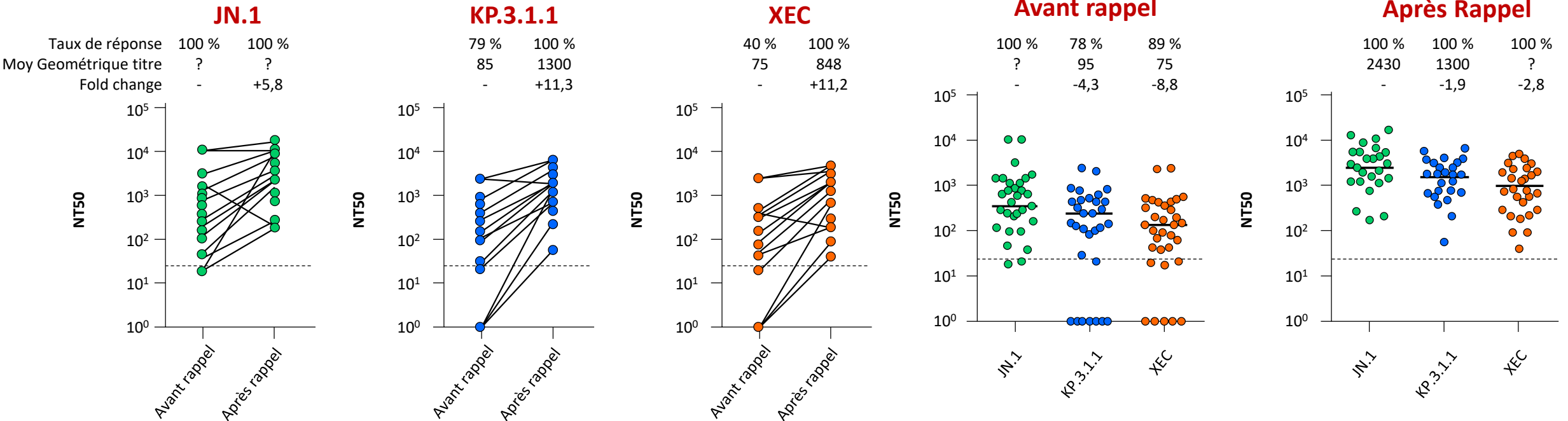


1. Efficacité des vaccins XBB.1.5 en vie réelle.
2. Plus importante sur Hospitalisation et décès que sur infection.
3. Moins bonne efficacité sur JN.1

Capacité neutralisante du vaccin JN.1 sur variants actuels

- Evaluation des capacités de neutralisation (pseudovirus) des variants circulants actuels de sérums de 33 professionnels de santé avant et 3 semaines après **rappel vaccinal** avec vaccin à ARNm omicron **JN.1**
- En médiane avaient déjà reçu 4 doses, 90 % infectés depuis début Omicron

Vaccins ARN
messager adapté à JN.1 neutralise également KP.3.1.1 et XEC
En attente données efficacité clinique en population réelle



Sécurité des vaccins à ARNm

- Rapport ANSM (Aout 2023)
 - Comirnaty (ARNm, Pfizer) : 123 573 800 injections -> 126 802 EI déclarés
 - Spikevax (ARNm, Moderna) : 24 212 300 injections -> 33 794 EI déclarés
 - Nuvaxovid (Proteique adjuvanté, Novavax) : 40 800 injections -> 104 EI
 - Vidprevtyn (Proteique adjuvanté, Sanofi) : 6 900 injections -> 4 EI
- Vaccins à ARNm
 - Myocardite/pericardite risque considéré comme très rare (1/10 000)
 - Urticaire, angio-oedeme, anaphylaxie, PF
 - Pas de lien avec saignement menstruels importants (PRAC mars 2024)

Pronostic des myocardites post vaccins ARNm COVID-19

- Étude de cohorte française (EPI-PHARE) basée sur le SNDS
- Personnes entre 12 et 49 ans hospitalisées pour un diagnostic de myocardite entre 12/2020 et 06/2022
- Comparaison du devenir à M18 des myocardites après pondération sur les caractéristiques socio-démographiques :
 - Attribuables aux vaccins à ARNm contre la COVID-19 (dans les 7 jours suivants vaccin)
 - Attribuables au SARS-CoV-2 (dans les 30 jours suivants infection)
 - Attribuables aux autres causes « habituelles »
- Critère de jugement : réadmission hôpital, évènement cardio-vasculaire, décès toute cause et critère composite
- 4 635 personnes hospitalisées pour une myocardite :
 - 558 pour une myocardite post-vaccinale,
 - 298 pour une myocardite post-covid-19,
 - 3 779 pour une myocardite classique
- Les patients atteints de myocardite post-vaccinale étaient plus jeunes que ceux atteints de myocardite post-COVID-19 et de myocardite classique (âge moyen de 25,9, 31,0 et 28,3 ans, respectivement) et étaient plus souvent des hommes (84, 67 et 79 %)

Pronostic des myocardites post vaccins ARNm COVID-19

Critères	Myocardite post-vaccinale (n = 558)		Myocardite post-Covid-19 (n = 298)		Myocardite classique (n = 3 779)	
	Nombre d'événements (%)	HR pondéré	Nombre d'événements (%)	HR pondéré	Nombre d'événements (%)	HR pondéré
Réhospitalisation pour myopéricardite	18 (3,2)	0,75 (0,40-1,42)	12 (4,0)	1,07 (0,53-2,13)	220 (5,8)	1
Événement CV (myopéricardite exclue)	15 (2,7)	0,54 (0,27-1,05)	22 (7,4)	1,01 (0,62-1,64)	277 (7,3)	1
Insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction, cardiomyopathie	6 (1,1)	0,53 (0,07-4,28)	11 (3,7)	1,23 (0,58-2,63)	132 (3,5)	1
Hospitalisation toutes causes	68 (12,2)	0,69 (0,50-0,94)	63 (21,1)	1,04 (0,73-1,48)	739 (19,6)	1
Décès toutes causes	1 (0,2)		4 (1,3)		49 (1,3)	1
Critère composite 1*	32 (5,7)	0,55 (0,36-0,86)	36 (12,1)	1,04 (0,70-1,52)	497 (13,2)	1
Critère composite 2**	75 (13,4)	0,64 (0,48-0,85)	76 (25,5)	1,03 (0,75-1,40)	874 (23,1)	1

* Réhospitalisation pour myopéricardite, événement cardiovasculaire ou décès, quelle qu'en soit la cause

** Réhospitalisation pour myopéricardite, événement cardiovasculaire, hospitalisation toutes causes confondues (> 1 nuit) ou décès toutes causes confondues

Myocardite post-vaccination ARNm COVID-19, contrairement à celles post-COVID-19, entraînaient des complications cardiovasculaires moins fréquentes que les myocardites classiques

Prévention

Anticorps monoclonaux

Utilisation & enjeux des mAbs

- Pré-exposition (PrEP)
 - Avant tout contact avec le virus

Longue durée action
Tolérance +++

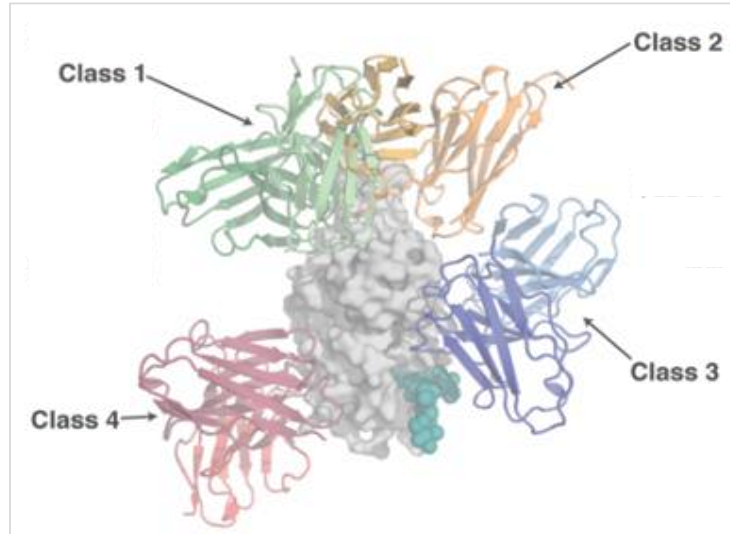
-
- Post-exposition
 - Après contact avec le virus, avant infection

- Curatif précoce
 - Après infection, symptomatique ou non, avant aggravation

Efficacité +++

- Curatif tardif
 - Après infection, forme prolongée ou sévère

mAbs classés selon leur site de fixation



Classification	Structural characteristics
Class 1	<ul style="list-style-type: none"> • Blocks ACE2 • Binds only to 'up' RBDs
Class 2	<ul style="list-style-type: none"> • Blocks ACE2 • Binds both 'up' and 'down' RBDs • Can contact adjacent RBDs
Class 3	<ul style="list-style-type: none"> • Binds outside the RBM (ACE2 binding site) • Recognises both 'up' and 'down' RBDs
Class 4	<ul style="list-style-type: none"> • Does not block ACE2 • Binds only to 'up' RBDs

Cible = Protéine Spike

Name	RBD site
Sotrovimab (VIR-7831) ^{1,2} VIR-7832 ^{1,2}	Class 3
REGN-COV2 (REGN10933 and REGN10987) ^{3,4,5}	Class 1 Class 2
LY-CoV555 and LY-CoV16 ^{6,7}	Class 2
AZD7442 ⁸ (cocktail of AZD8895 and AZD1061)	Class 1 Class 2

Des mAbs modifiés

Modification du Fc pour

↗ de la demi-vie (ex : LS ou YTE modification)

↘ des fonctions effectrices (ADCC/CDC) pour éviter risque théorique ADE (ex TM modification)

Table 2 | Selected mAbs marketed or in late-stage clinical studies for COVID-19

Drug (brand name; company)	Origin	Engineering	Status ^a	Omicron VOC neutralization	Ref.
Casirivimab and imdevimab (Ronapreve; Regeneron Pharmaceuticals)	Genetically humanized mice and B cells from a convalescent patient infected with SARS-CoV-2	Unmodified	EUA granted by FDA for treatment and prevention of COVID-19 in 2020 ^b	–, in vitro study ³²²	118
Bamlanivimab and etesevimab (NA; AbCellera/Eli Lilly)	B cells from convalescent patients infected with SARS-CoV-2	Unmodified (bamlanivimab); LALA modification in Fc domain to extend half-life (etesevimab)	EUA granted by FDA for treatment and prevention of COVID-19 in 2021 ^b	–, in vitro study ³²²	124
Sotrovimab (Xevudy; Vir Biotechnology/GlaxoSmithKline)	B cells from an individual infected with SARS-CoV	LS modification in Fc domain to extend half-life	EUA granted by FDA for the treatment of mild to moderate COVID-19 in 2021 ^b	+/–, in vitro and clinical studies ^{133,322–325}	78
Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld; AstraZeneca)	B cells from convalescent patients infected with SARS-CoV-2	YTE and TM modifications in Fc domain to extend half-life and reduce effector function, respectively	EUA granted by FDA for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in 2021	+/–, in vitro study ³²²	128

Historique utilisation des mAbs

2021

2022



Variant

Delta

BA.1

BA.2

BA.5

BQ1.1

Préventif

**Casirivimab
Imdevimab**
600/600 mg

**Tixagévimab/
Cilgavimab**
150/150 mg

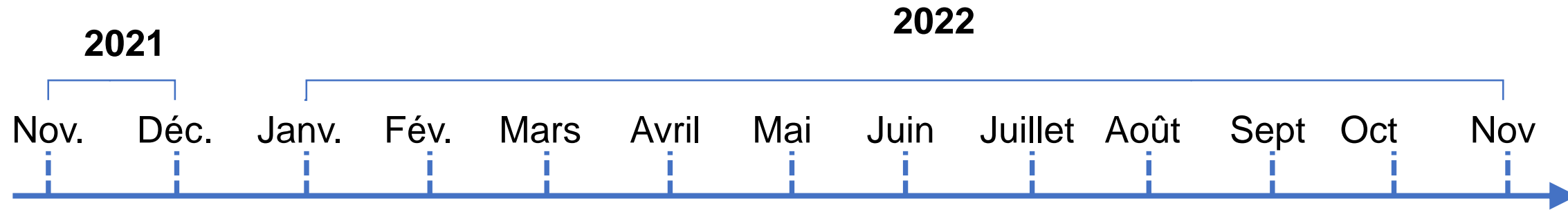
**Tixagévimab/
Cilgavimab**
300/300 mg

Curatif

**Casirivimab
Imdevimab**
1200/1200 mg

Sotrovimab
500mg

**Tixagévimab/
Cilgavimab curatif**
300/300 mg



Variant

Delta

BA.1

BA.2

BA.5

BQ1.1

Préventif

**Casirivimab
Imdevimab**
600/600 mg

Curatif

**Casirivimab
Imdevimab**
1200/1200 mg

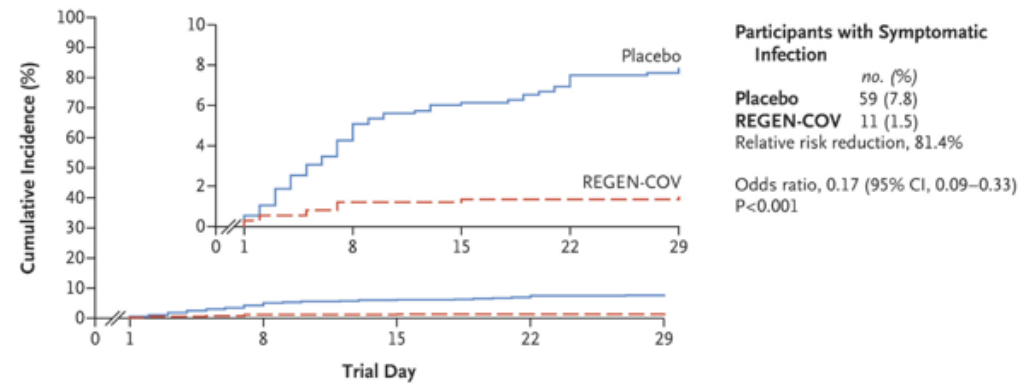
Casirivimab/imdevimab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19

A Incidence of Symptomatic Infection



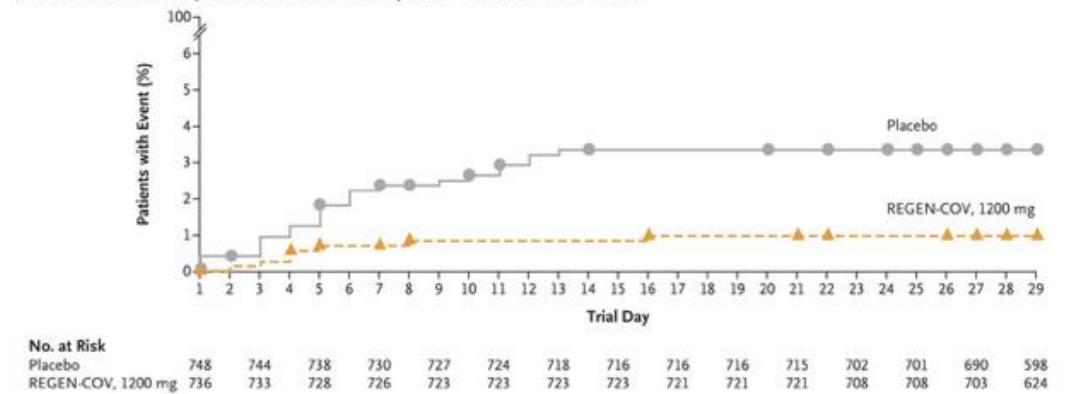
Préventif post-exposition (600/600mg)
RRR 81.4% d'infection symptomatique

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19

A Covid-19–Related Hospitalization or Death from Any Cause — Amended Phase 3 Trial



Curatif précoce (600/600 ou 1200/1200mg)
RRR 70.4% d'hospitalisation ou de décès

Casirivimab/imdevimab

Elargissement à la prophylaxie pré-exposition en Août 2021 sur présomption d'efficacité

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce uniquement dans l'indication « prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, non répondeurs¹ à la vaccination après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur² ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- Une dose initiale de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab par perfusion IV ou injection SC.
- Puis, toutes les 4 semaines, une dose de 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab par perfusion IV ou injection SC.
- Il est possible de changer le mode d'administration IV ou SC au cours du traitement.

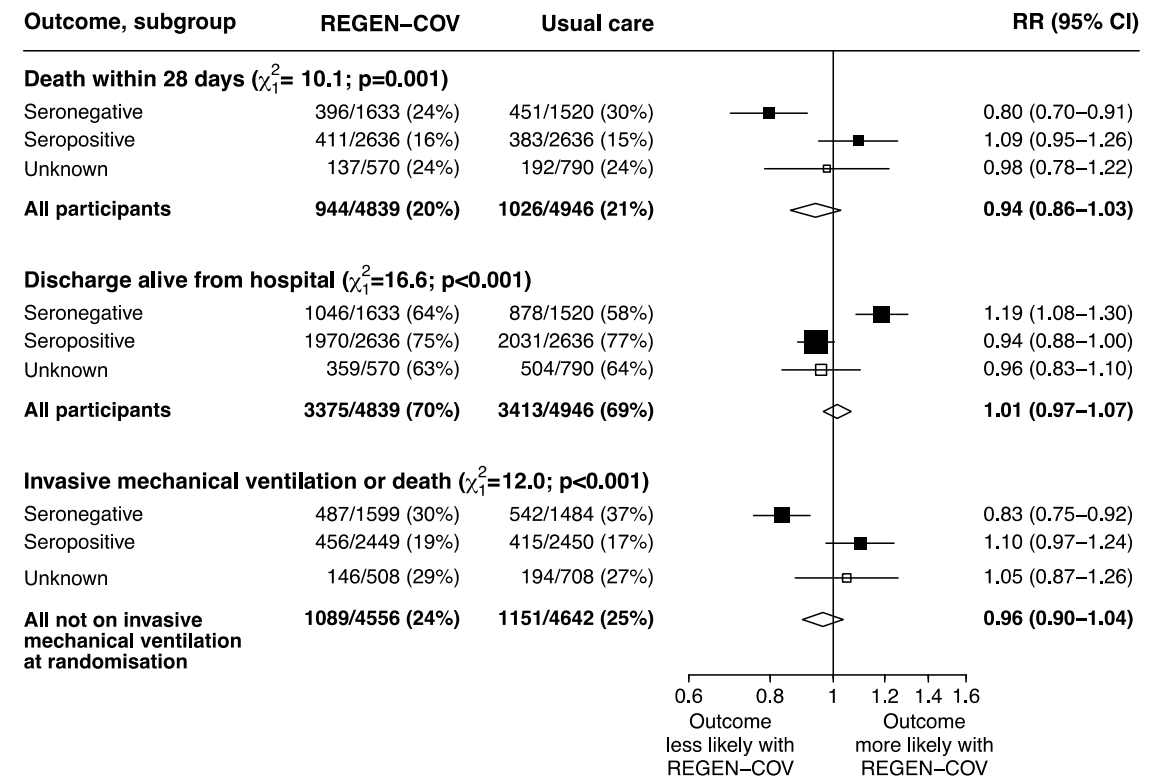
• HAS - AVIS SUR LES MEDICAMENTS :

• https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/ctap01_ronapreve_aap_preexp_pic.pdf

Casirivimab/imdevimab

RECOVERY Trial (UK)

- 9 785 patients, casirivimab-imdevimab (8g) + SOC vs SOC (1:1), mortalité à J28
 - 54% Séro +, 32% séro -, 14% inconnu
 - 6% VM, 86% O₂, 8% pas O₂
 - Médiane début symptômes 9j (6-12)



Casirivimab/imdevimab

Septembre 2021

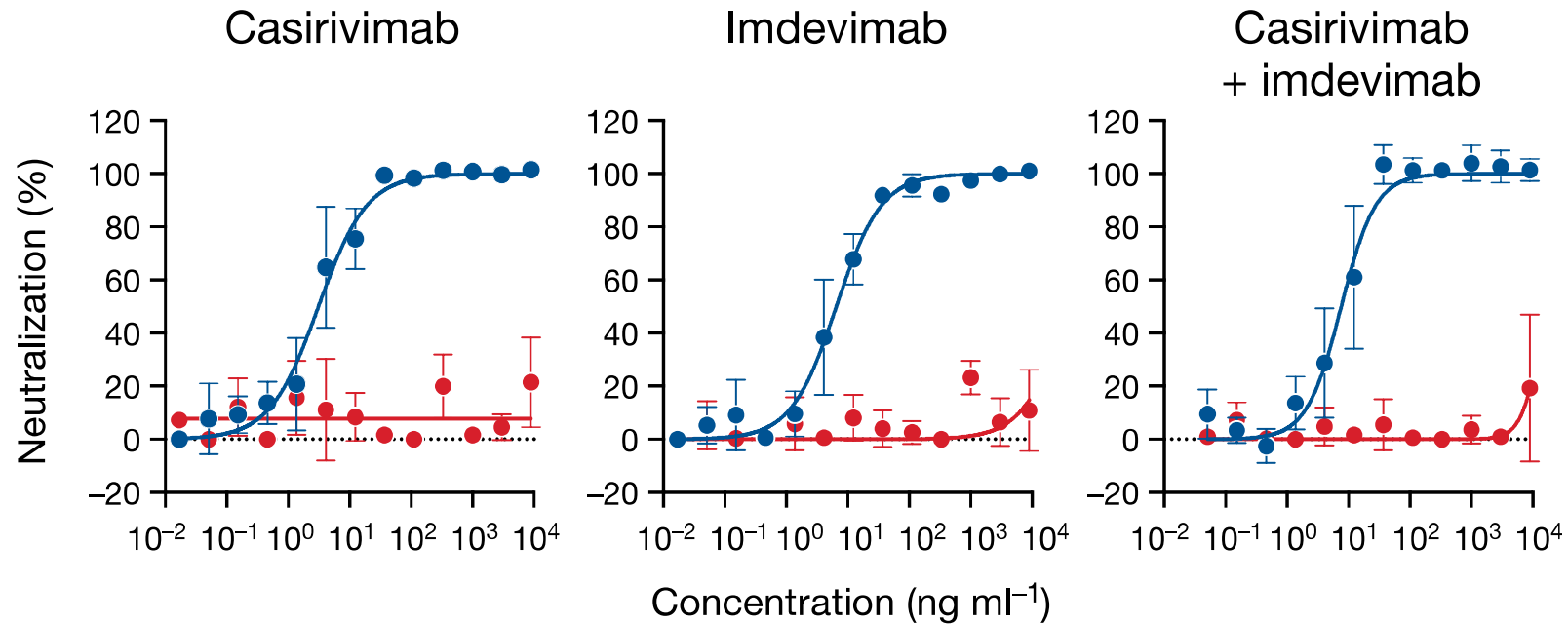
Élargissement au traitement curatif des patients hospitalisés du fait de la COVID-19, ayant un test sérologique négatif et nécessitant une oxygénothérapie non invasive (non intubé) (4000/4000mg)



- ANSM - COVID-19 : extension de l'utilisation de la bithérapie d'anticorps monoclonaux casirivimab/imdevimab chez certains patients hospitalisés
- <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-extension-de-lutilisation-de-la-bitherapie-danticorps-monoclonaux-casirivimab-imdevimab-chez-certains-patients-hospitalises>

Omicron

Regeneron



- Delta
- Omicron

Perte d'efficacité Casirivimab et Imdevimab sur Omicron

2021

2022

Nov. Déc. Janv. Fév. Mars Avril Mai Juin Juillet Août Sept Oct Nov

Variant

Delta

BA.1

BA.2

BA.5

BQ1.1

Préventif

~~Casirivimab
Imdevimab
600/600 mg~~

Curatif

~~Casirivimab
Imdevimab
1200/1200 mg~~

2021

2022

Nov. Déc. Janv. Fév. Mars Avril Mai Juin Juillet Août Sept Oct Nov

Variant

Delta

BA.1

BA.2

BA.5

BQ1.1

Préventif

~~Casirivimab
Imdevimab
600/600 mg~~

Curatif

~~Casirivimab
Imdevimab
1200/1200 mg~~

Sotrovimab
500mg

Sotrovimab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab

Anil Gupta, M.D., Yaneicy Gonzalez-Rojas, M.D., Erick Juarez, M.D., Manuel Crespo Casal, M.D., Jaynier Moya, M.D., Diego R. Falci, M.D., Ph.D., Elias Sarkis, M.D., Joel Solis, M.D., Hanzhe Zheng, Ph.D., Nicola Scott, M.Sc., Andrea L. Cathcart, Ph.D., Christy M. Hebner, Ph.D., Jennifer Sager, Ph.D., Erik Mogalian, Pharm.D., Ph.D., Craig Tipple, M.B., B.S., Ph.D., Amanda Peppercorn, M.D., Elizabeth Alexander, M.D., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., Almena Free, M.D., Cynthia Brinson, M.D., Melissa Aldinger, Pharm.D., and Adrienne E. Shapiro, M.D., Ph.D., for the COMET-ICE Investigators*

Primary Outcome: Hospitalization for >24 Hours or Death

Outcome	Sotrovimab N=291	Placebo N=292
Hospitalization for any cause through day 29	3	21
Death from any cause through day 29	0	1

Adverse Events (Safety Analysis Population)

Event	Sotrovimab N=430	Placebo N=438
Any adverse event	73	85
Any serious adverse event	7	26
Any infusion-related reaction	6	5

RRR 85% (44-96) d'hospitalisation ou de décès

Sotrovimab

Table 1. Efficacy of Monoclonal Antibodies and Antiviral Drugs against the Omicron/BA.2 Subvariant in Vitro.*

Monoclonal Antibody or Antiviral Drug	hCoV-19/Japan/UT-NCD1288-2N/2022 (Omicron/BA.2)	
	Tested Value	Factor Increase as Compared with the Ancestral Strain
Neutralization activity of monoclonal antibody†		
LY-CoV016, etesevimab	>50,000 ng/ml	>2749
LY-CoV555, bamlanivimab	>50,000 ng/ml	>10,661
REGN10987, imdevimab	68.65±8.84 ng/ml	22.5
REGN10933, casirivimab	1666.19±771.77 ng/ml	597.2
COV2-2196, tixagevimab	395.78±62.37 ng/ml	206.1
COV2-2130, cilgavimab	4.44±2.72 ng/ml	0.6
S309, sotrovimab precursor	1359.05±269.23 ng/ml	49.7
LY-CoV016 plus LY-CoV555	>10,000 ng/ml	>794
REGN10987 plus REGN10933	222.59±64.47 ng/ml	63.1
COV2-2196 plus COV2-2130	14.48±2.04 ng/ml	4.2
Viral susceptibility to drug‡		
GS-441524§	2.85±0.31 µM	2.7
EIDD-1931¶	0.67±0.22 µM	1.3
PF-07321332	6.76±0.69 µM	1.9

Perte d'efficacité du Sotrovimab *in vitro* sur BA.2

2021

2022

Nov. Déc. Janv. Fév. Mars Avril Mai Juin Juillet Août Sept Oct Nov

Variant

Delta

BA.1

BA.2

BA.5

BQ1.1

Préventif

~~Casirivimab
Imdevimab
600/600 mg~~

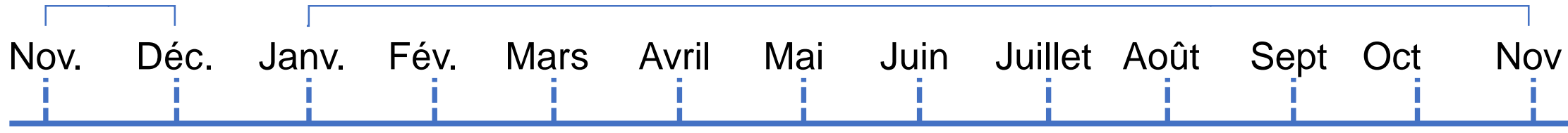
Curatif

~~Casirivimab
Imdevimab
1200/1200 mg~~

~~Setrovimab
500 mg~~

2021

2022



Variant

Delta

BA.1

BA.2

BA.5

BQ1.1

Préventif

~~Casirivimab
Imdevimab
600/600 mg~~

Tixagévimab/
Cilgavimab
150/150 mg

Curatif

~~Casirivimab
Imdevimab
1200/1200 mg~~

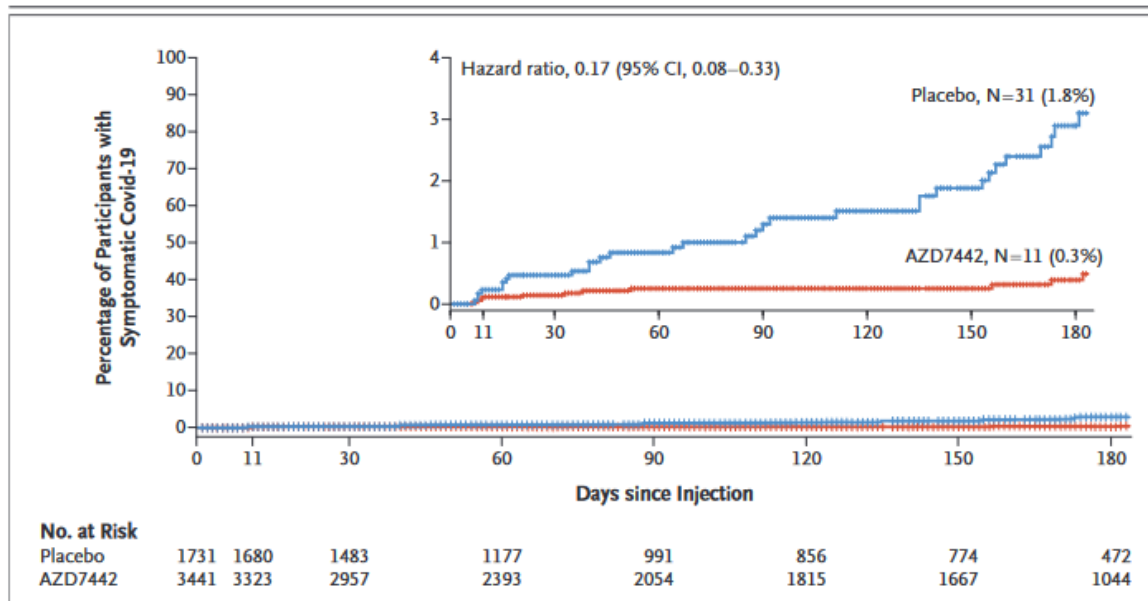
~~Setrovimab
500 mg~~

Tixagevimab-Cilgavimab : Pré-Exposition

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19



Essai PROVENT

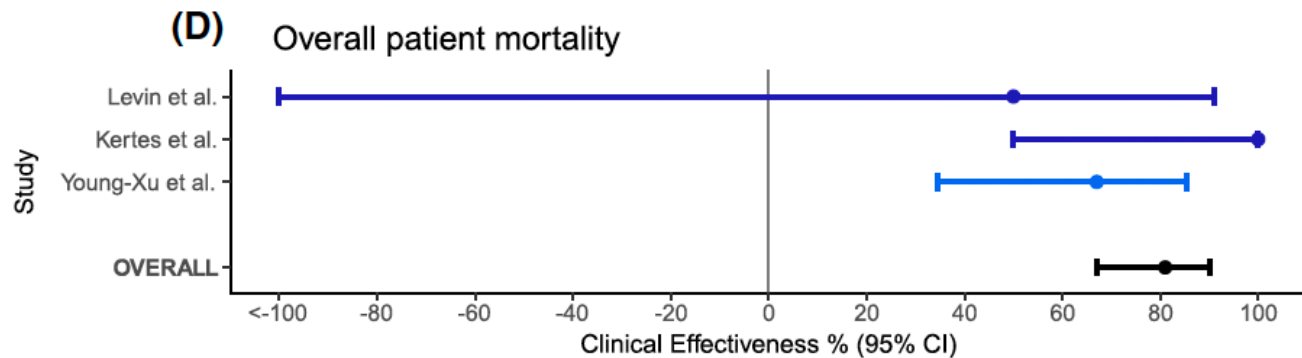
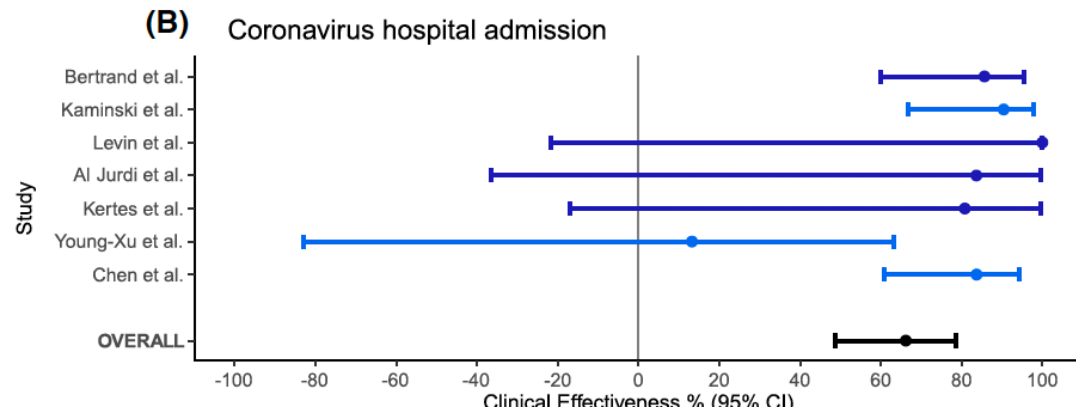
- 5195 participants
- AZD7442 150/150mg IM vs Placebo
- 75% avec comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère
- RRR COVID symptomatique
 - RRR de 77% à 3 mois
 - RRR de 83% à 6 mois
- Limites :
 - Variant alpha
 - Non vaccinés
 - Peu d'immunodéprimés

Tixagevimab-Cilgavimab : Pré-Exposition vie réelle chez l'ID (Janvier 2021 – Octobre 2022)

Systematic review of the clinical effectiveness of Tixagevimab/Cilgavimab for prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients

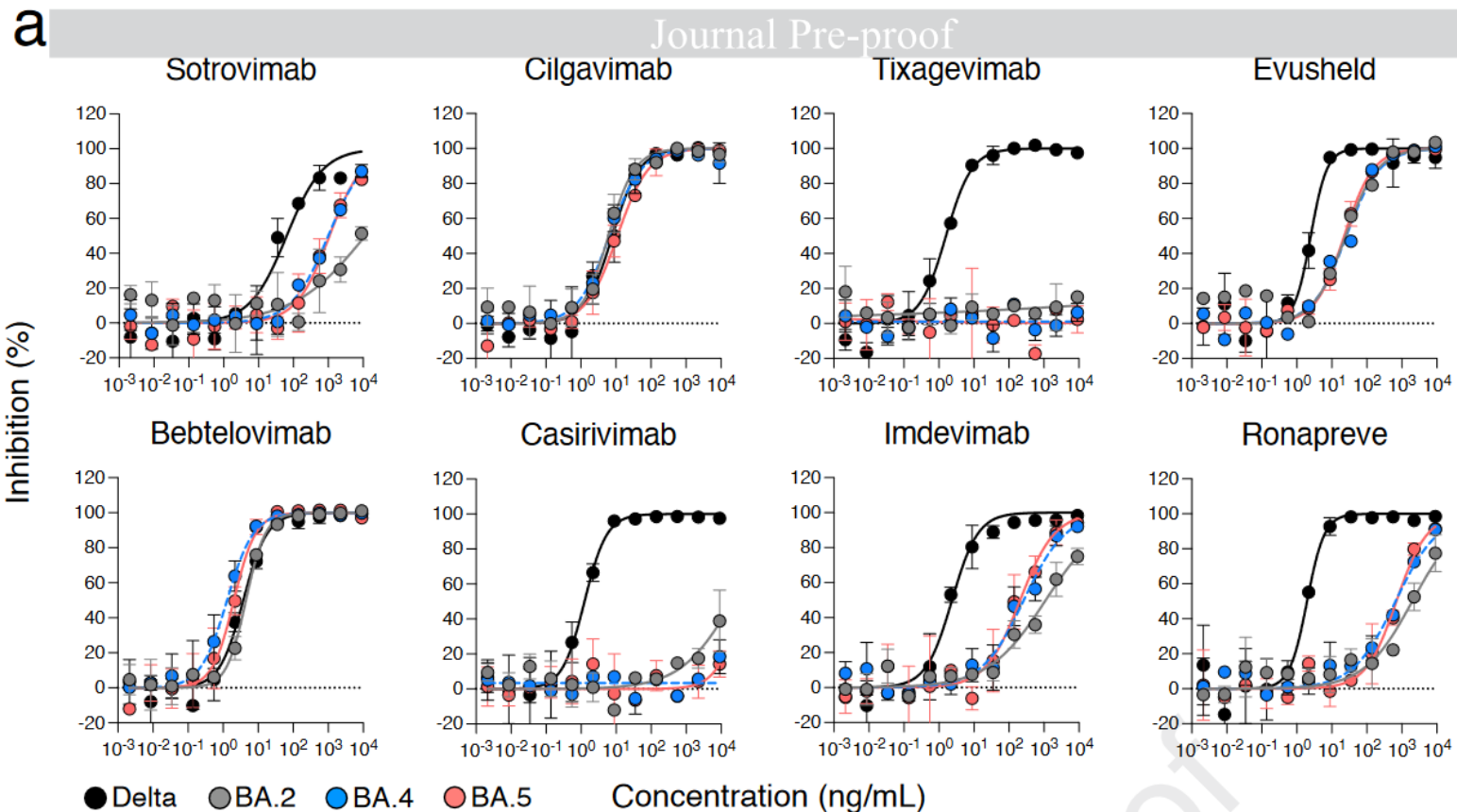
Rhea Suribhatla¹, Thomas Starkey², Maria C Ionescu³, Antonio Pagliuca⁴, Alex Richter⁵, Lennard YW Lee^{2,6}

Efficacité
69% sur le risque d'hospitalisation
80% sur le risque de décès



Study	Intervention (n/N)	Control (n/N)
Levin et al.	4/3461	4/1736
Kertes et al.	0/825	40/4299
Young-Xu et al.	9/1733	99/6354
OVERALL	13/6019	143/12389

Sous-variants Omicron



Persistance d'une efficacité neutralisante du Tixagévimab/Cilgavimab sur BA.2, BA.4 et 5

2021

2022

Nov. Déc. Janv. Fév. Mars Avril Mai Juin Juillet Août Sept Oct Nov

Variant

Delta

BA.1

BA.2

BA.5

BQ1.1

Préventif

~~Casirivimab
Imdevimab
600/600 mg~~

Tixagévimab/
Cilgavimab
150/150 mg



Tixagévimab/
Cilgavimab
300/300 mg

Avril 2022

Curatif

~~Casirivimab
Imdevimab
1200/1200 mg~~

~~Sotrovimab
500 mg~~

Tixagévimab/
Cilgavimab curatif
300/300 mg

Tixagevimab-Cilgavimab curatif

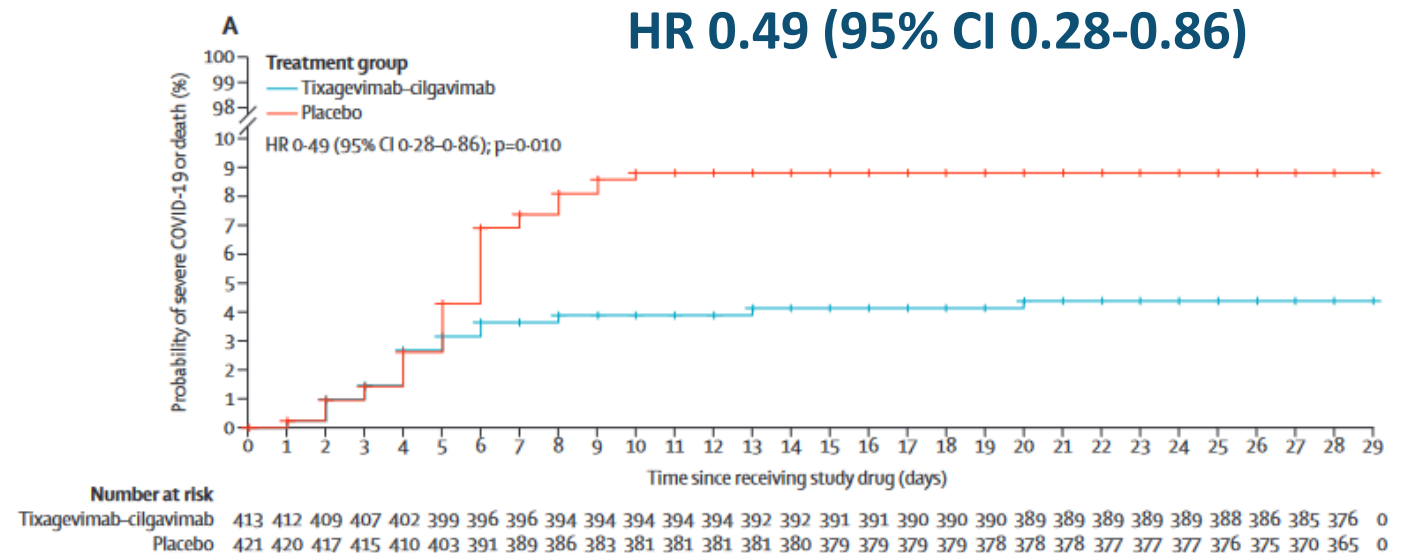
Essai TACKLE

- 910 patients
 - 89% forme à risque
 - 5% d'immunodéprimés
- <7 jours du début des symptômes
- Tixagevimab-Cilgavimab 300/300 mg IM versus placebo
- **Critère de jugement principal :**
COVID-19 sévère ou décès

Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial



Hugh Montgomery, F D Richard Hobbs, Francisco Padilla, Douglas Arbetter, Alison Templeton, Seth Seegobin, Kenneth Kim, Jesus Abraham Simón Campos, Rosalinda H Arends, Bryan H Brodek, Dennis Brooks, Pedro Garbes, Julieta Jimenez, Gavin C K W Koh, Kelly W Padilla, Katie Streicher, Rolando M Viani, Vijay Alagappan, Menelas N Pangalos, Mark T Esser, on behalf of the TACKLE study group



Arrivée de BQ.1.1

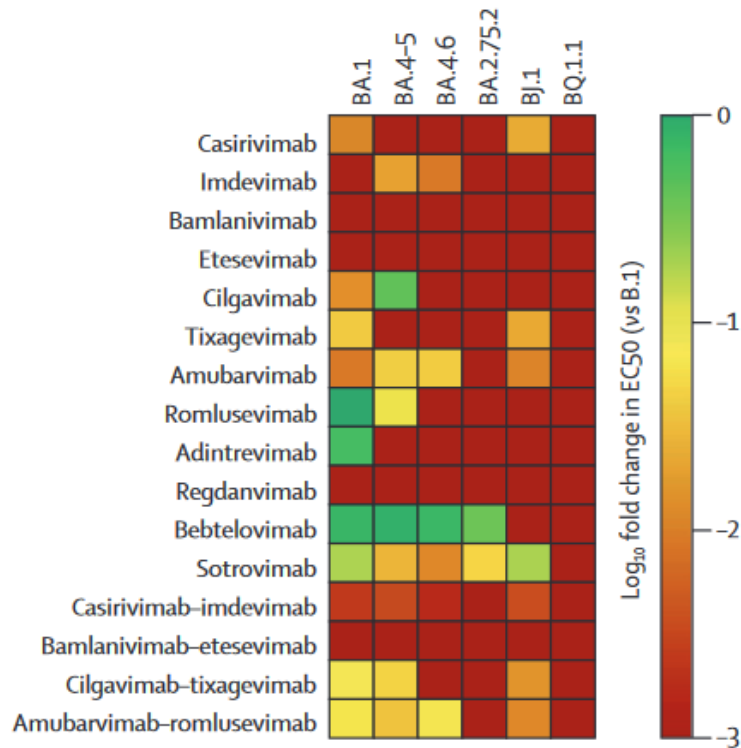
CORRESPONDENCE | ONLINE FIRST

Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies

Perna Arora • Amy Kempf • Inga Nehlmeier • Sebastian R Schulz • Hans-Martin Jäck • Stefan Pöhlmann • et al.

Show all authors

Published: November 18, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00733-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00733-2)



DATE : 31/01/2023

RÉFÉRENCE : DGS-URGENT N°2023-05

TITRE : ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE PROPHYLACTIQUE CONTRE LE COVID-19

Le groupe AvAther ne recommande pas la poursuite de la prophylaxie pré-exposition par Tixagevimab/Cilgavimab chez les personnes jusqu'ici éligibles, du fait d'une balance bénéfice/risque qui n'est probablement plus favorable.

Sipavibart

- Sipavibart = anticorps monoclonal de longue durée action
- Accès compassionnel en France en prophylaxie préexposition chez les immunodéprimés entre 15 décembre 2023 et le 4 novembre 2024 (103 patients sur les 4 premiers mois) (*Loubet et al HVIT 2024*)
- Essai SUPERNOVA phase 3 multicentrique international mai à octobre 2023
- Participants > 12 ans modérément à sévèrement immunodéprimés
- Randomisation 1:1
 - 1 injection IM dans la cuisse de 300 mg sipavibart (AZD3152) vs tixa/cilga ou placebo
 - Stratification sur vaccination, infection ou tixagevimab/cilgavimab dans les 6 derniers mois
- CJP : survenue COVID-19 symptomatique dans les 6 mois
 - Tous variants
 - F456L variants et non-F456L variants (amendement protocole décembre 2023)
- 3 335 participants : âge moyen = 58 ans, 15 % hémopathies malignes, 14 % TOS, 13 % anti-CD20

Sipavibart

- Efficacité

Survenue COVID-19 symptomatique (preuve PCR)	À 6 Mois (Critère principal efficacité)						A 3 mois		
	Sipavibart (n = 1 649)	Comparateur (n = 1 631)	RRR (IC 95 %)	p-valeur Ajustée	ARR (IC 95 %)	NNT (IC 95 %)	Sipavibart (n = 1 649)	Comparateur (n = 1 631)	RRR (IC 95 %)
	n (%)						n (%)		
Tous variants	122 (7,4)	178 (10,9)	34,9 (15,0-50,1)	0,0006	3,5 (1,5-5,5)	29 (19-65)	75 (4,5)	124 (7,6)	41,9 (22,5-56,5)
Variants Non-F456L (sequencés)	54 (3,3)	90 (5,5)	42,9 (19,9-59,3)	0,0012	2,2 (0,8-3,6)	45 (28-119)	25 (1,5)	60 (3,7)	60,0 (36,2-74,9)
Variants F456L (sequencés)	47 (2,9)	64 (3,9)	30,4 (-1,8-52,5)	37 (2,2)	46 (2,8)	23,0 (-19,0-50,2)

- Profil de sécurité satisfaisant

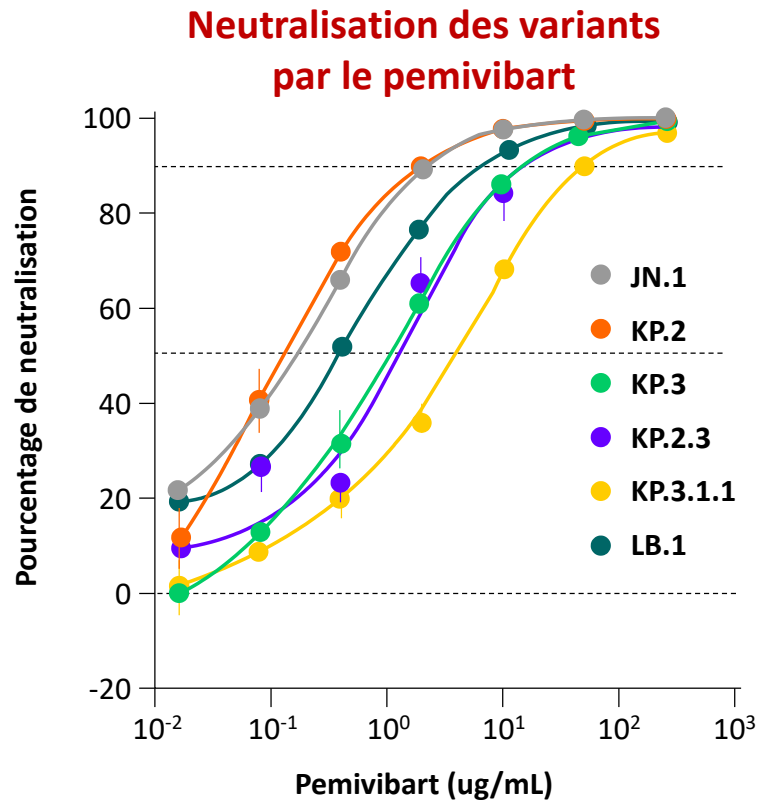
- Aucun EI d'intérêt particulier de type anaphylaxie/réactions graves d'hypersensibilité dans le groupe sipavibart
- Une faible proportion d'EI cardiovasculaires et thrombotiques (< 1 %) chez des patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. Pas association causale n'a été mise en évidence avec sipavibart

**Efficacité du sipavibart en prophylaxie préexposition chez des patients immunodéprimés
mais perte efficacité sur les variants actuels**

Pemivibart

- Pemivibart = anticorps monoclonal de longue durée action dérivé de l'adintrevimab
- « Emergency use » par la FDA depuis mars 2024 en prophylaxie préexposition chez les immunodéprimés
- Recos conditionnelles IDSA (août 2024) chez les patients adultes modérément à sévèrement ID
→ injection IV tous les 3 mois (*Bhimraj et al. Clin Infect Dis 2024*)
- Essai CANOPY (résultats non publiés, présentés à l'IDweek 2024 (*Holmes A et al., abstr. 91*))
 - des participants immunodéprimés (cohorte A ; 1 seul bras, ouvert, 2 doses de 4500 mg IV à 3 mois intervalle) :
 - 3,7 % infection en 6 mois suivi
 - des participants non immunodéprimés à risque d'exposition au SARS-CoV-2 (cohorte B ; randomisation 2:1 4 500 mg 2 doses à 3 mois ou placebo)
 - 2 % vs 12 % infection
 - 0,6 % anaphylaxie dont 2 cas graves

Pemivibart



Sous-variants de JN.1	Mutation dans la S1						IC ₅₀		IC ₉₈		IC ₉₉	
	S31	H146	Q183	R346	F456	Q493	µg/ml	Facteur	Pg/ml	Facteur	Pg/ml	Facteur
JN.1							0,16	-	2,1	-	16,9	-
KP.2				T	L		0,13	0,8	1,9	0,9	24,2	1,4
KP.3					L	E	1,06	4,6	13,9	6,6	205	12,1
KP.2.3	Δ	Q		T	L		1,26	7,9	14,9	7,1	> 250	> 14,8
KP.3.1.1	Δ				L	E	4,00	25,0	47,9	22,8	> 250	> 14,8
LB.1	Δ		H	T	L		0,40	2,5	6,3	3,0	54,9	3,2

Perte activité du pemivibart sur les variants actuels

Traitement

COVID Léger à modéré

Repositionnement de molécules

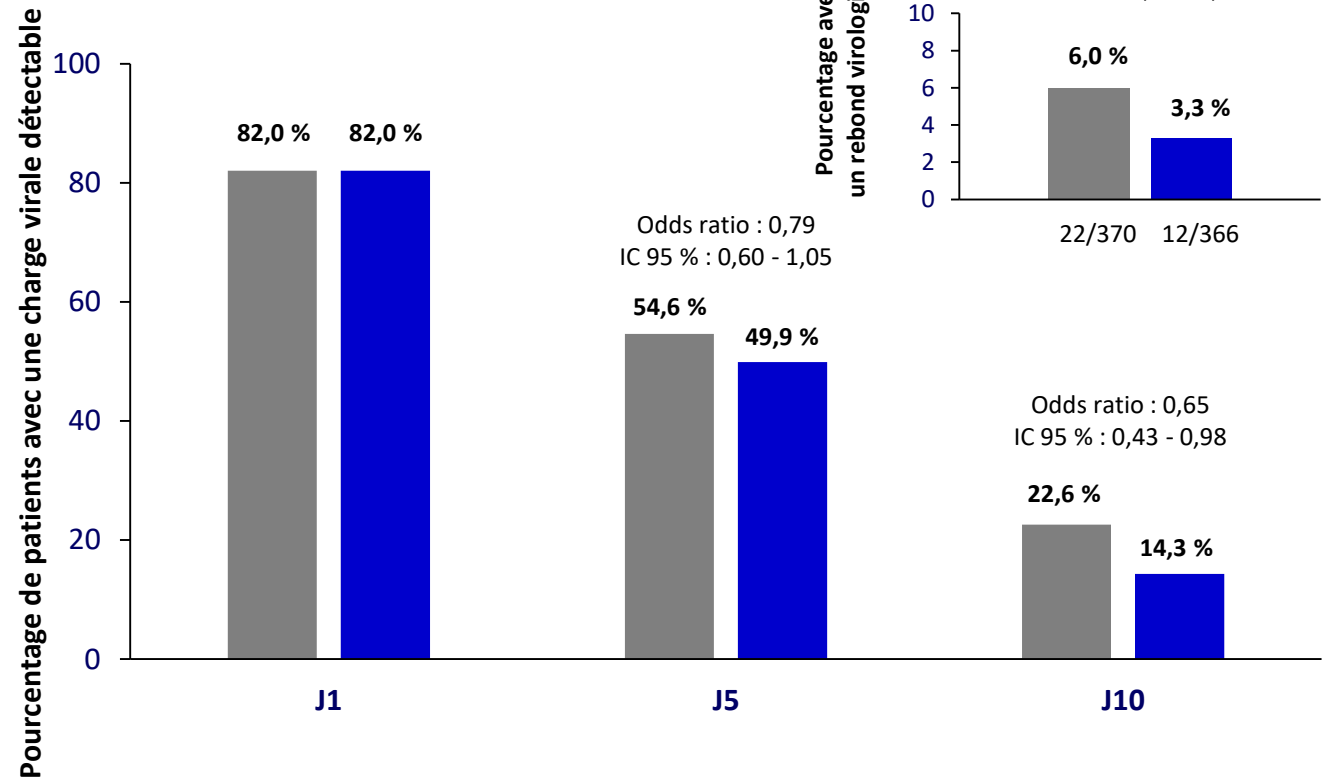
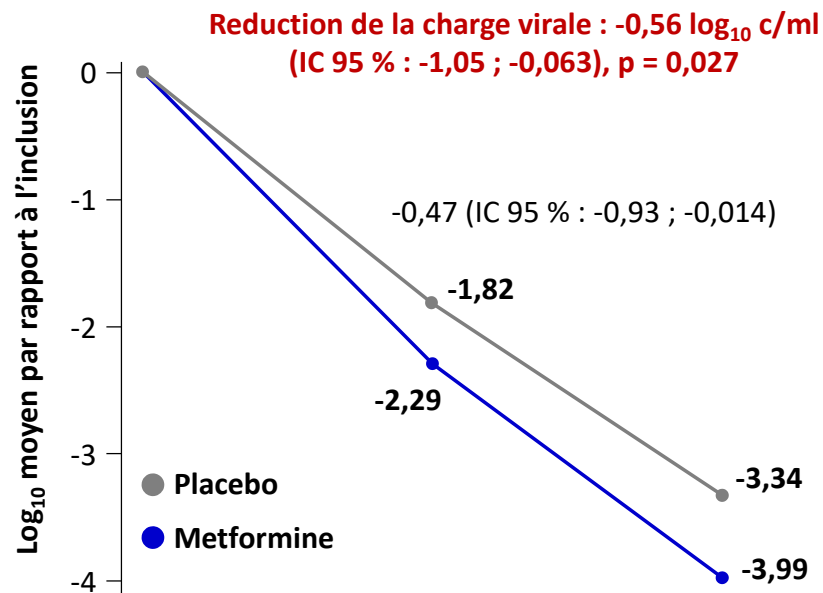
- Ce qui ne marche pas :
 - Hydroxy/Chloroquine (*Self JAMA 2020*)
 - Losartan (*Tran KC. Clin Infect Dis 2024*)
 - Montelukast (*Rothman R. JAMA Netw Open. 2024*)
 - Ivermectine (*Bramante NEJM 2022*)
 - Fluvoxamine (*Bramante NEJM 2022*)
 - Azithromycine (*Oldenbourg JAMA 2021*)
- Ce qui pourrait marcher :
 - Metformine

Metformine

- Metformine en traitement précoce a montré une diminution de 42 % SAU/Hospit/DC à J14, 58 % hospit/DC à J28 et 42% COVID-Long à 1 an (*Bramante NEJM 2022 et Lancet ID 2023*)
- COVID-OUT : essai de phase 3, multicentrique, Etats-Unis, quadruple aveugle, groupes parallèles de décembre 2020 à auto-prélèvement 2022
- Inclusions : adultes 30-85 ans, surpoids/obésité, COVID-19 confirmé < 7 jours
- Randomisation (1:1:1:1:1:1): metformine + ivermectine, metformine + fluvoxamine, metformine + placebo, ivermectine + placebo, fluvoxamine + placebo, placebo + placebo
- Metformine = dose croissante jusqu'à 1500 mg/j à J6 pendant 14 jours au total
- Critère de jugement principal : COVID-19 sévère (hypoxie, consultation aux urgences, hospitalisation ou décès) à J14
- Ici sous étude sur charge virale nasopharyngée (auto-prélèvement à J1, J5 et J10), 76 % des participants

Metformine

- Analyses sous-étude prélèvement NP : 945 participants (483 metformine, 462 placebo)
 - Age médian : 46 ans, femmes : 56 %
 - Moyenne traitement après début des symptômes = 5 jours
 - 88 % infection période delta, 25 % omicron
 - 50 % primo-vaccination et 5 % de rappel



Metformine réduit la charge virale nasopharyngée dans la COVID-19 légère à modérée

Les antiviraux anti-SARS-CoV-2

- A. Nirmatrelvir/ritonavir
- B. Remdesivir

Le traitement curatif précoce de la COVID-19

Pour diminuer le risque de forme grave ou de décès chez les patients

- Personnes > 65 ans
- Personnes immunodéprimées
- Personnes avec facteurs de risque de forme grave
 - pathologies chroniques, obésité, démences, troubles psychiatriques, ATCD d'AVC



Quel que soit le statut vaccinal

Traitements disponibles

- **1^{ère} intention : nirmatrelvir / ritonavir, voie orale, 5 jours**
 - 2^{ème} intention : le remdesivir (IV, usage hospitalier, 3 jours)

** patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque de forme grave (cancer en cours de traitement par chimiothérapie, maladie rénale chronique sévère...)*

Annexe 4

(D'après l'avis du Covars du 5 avril 2023)

1. Personnes à risque de forme grave

- les personnes en situation d'obésité (IMC > 30 kg/m²) ;
- les personnes atteintes de diabète (de type 1 et de type 2) ;
- les personnes atteintes de BPCO et/ou d'insuffisance respiratoire ;
- les personnes atteintes d'hypertension artérielle compliquée et/ou d'insuffisance cardiaque ;
- les personnes atteintes de maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose ;
- les personnes atteintes de troubles psychiatriques, ou de démence ;
- les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ;
- les personnes sévèrement immunodéprimées.

2. Personnes à très haut risque de forme grave

- les personnes atteintes de cancers ou de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie ;
- les personnes atteintes de maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ;
- les personnes transplantées d'organes solides ;
- les personnes transplantées par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- les personnes atteintes de polyopathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes ;
- les personnes atteintes de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr.pdf);
- les personnes atteintes de trisomie 21.

nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Association d'un antiviral direct (Nirmatrelvir) + du Ritonavir (inhibiteur CYP3A)

- Nirmatrelvir : inhibiteur de protéase du SARS-CoV-2
- Ritonavir : pour maintenir des concentrations plus élevées de Nirmatrelvir
- Efficacité démontrée dans la prévention de l'évolution vers des formes graves / décès
 - Confirmée dans plusieurs cohortes
 - Y compris pendant la période omicron et sur les derniers sous-variants Omicron*
 - Diminution du risque d'hospitalisation proche de 50 %¹
 - et probablement plus en ce qui concerne le risque de décès

Efficacité d'autant plus importante si utilisation

- précoce
- chez des personnes à très haut risque
- ou à haut risque et non ou incomplètement vaccinées

Nirmatrelvir/ritonavir : essai clinique

EPIC-HR (phase II/III), Juillet-Décembre 2021,

2085 patients

âge médian 46 ans,

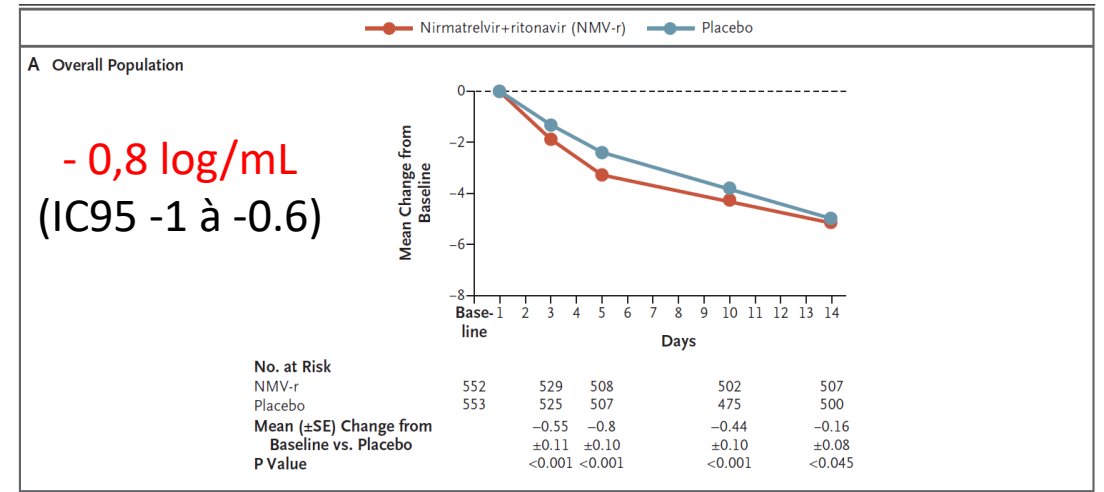
<1% immunodéprimés,

symptômes légers/modérés

< 5j (66% < 3j)

Nirmatrelvir/r vs Placebo

CJP : Hospitalisation Covid-19 ou décès toutes causes à J28



- Groupe Nirmatrelvir/r = 8 (0.77%)
- Groupe Placebo = 66 (6.31%)
- Réduction risque absolue: **5.62% (95% CI: -7.21%, -4.03%; P<0.001)**
- Réduction risque relative : **87,8%**

Effet d'autant plus marqué que âge > 65 ans, sérologie SARSCoV2 négative

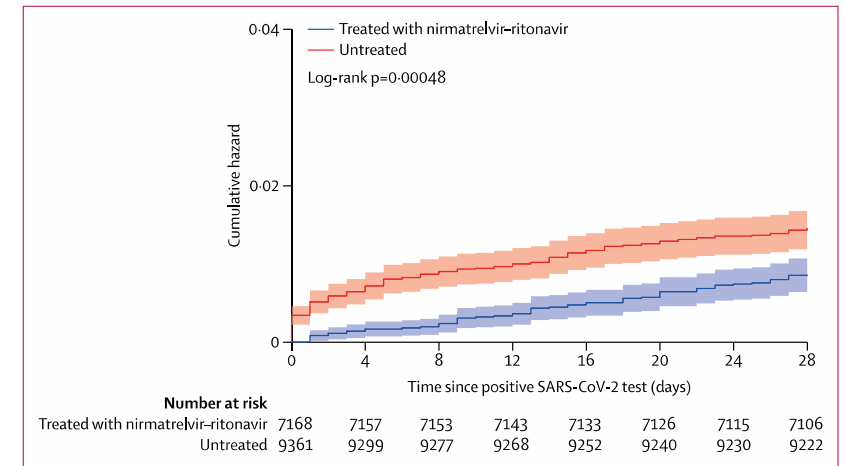
Tolérance: 5,6% dysgueusie, 1,3% diarrhée

Nirmatrelvir/ritonavir : données vraie vie

Colorado, USA, Base de données, Etude retrospective, Score propension, Période circulation BA4/BA5 (Mars-Aout 2022)

7168 ont reçu nirmatrelvir / 9168 pas de traitement

	Nirmatrelvir ritonavir	Placebo	Reduction relative
Hospitalisation toute cause J28	0.9%	1.4%	55%
Mortalité toute cause J28	< 0.1%	0.2%	85%
Passage aux urgences J28	3.9%	4.7%	25%



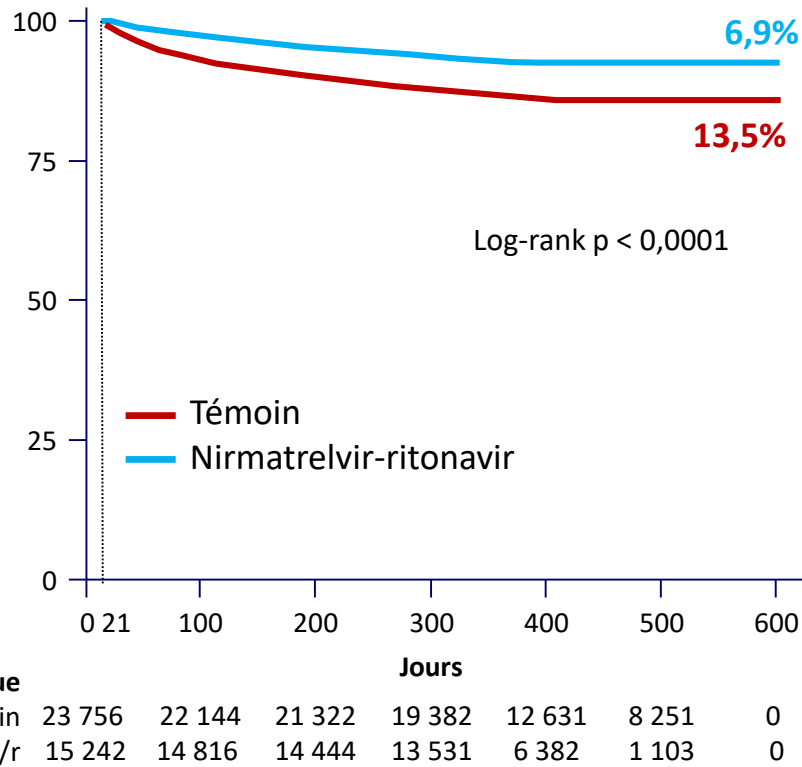
Hospitalisation toute cause J28

Nirmatrelvir/r et évolution post-aiguë chez les patients hospitalisés pour COVID-19

- Etude rétrospective, Hong-Kong
- Inclusion de tous les patients ≥ 18 ans, hospitalisés pour COVID-19 PCR+, entre mars 2022 et octobre 2023
- Comparaison de l'incidence de la mortalité intra-hospitalière et de 13 séquelles d'infection aiguë, l'évaluation débutant à J21 après PCR positive, entre
 - Groupe traité par nirmatrelvir/ritonavir dans les 5 jours après les 1ers symptômes (pas d'exposition à molnupiravir), n = 15 242
 - Groupe témoin n'ayant reçu ni nirmatrelvir/r ni molnupiravir, n = 23 756
- Exclusion des patients décédés avant J21, des patients avec contre-indication à nirmatrelvir/r
- Pondération de la mortalité standardisée pour équilibrer les covariables d'intérêt
- (par exemple dans le groupe nirmatrelvir/r, âge médian plus élevé : 73,4 vs 69,7 ans , plus de patients avec ≥ 3 doses de vaccin : 66,6 % vs 43,9 % , moins de patients ayant reçu dexaméthasone et remdesevir : 10,7 % et 6,7 % vs 28,5 % et 21,1 % , moindre fréquence d'admission en USI : 1,1 % vs 3,2 %) et modèles de Cox pour évaluer l'exposition nirmatrelvir/ritonavir et l'évolution post-aiguë (au delà de J2)
- Suivi médian : 393 jours

Nirmatrelvir/r et évolution post-aiguë chez les patients hospitalisés pour COVID-19

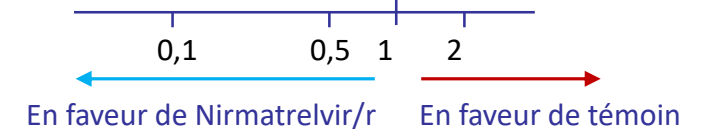
Délai mortalité intra-hospitalière (%)



Evolution post-COVID-19 hospitalisé : nirmatrelvir/r vs témoins

Événements/n à risque (%)

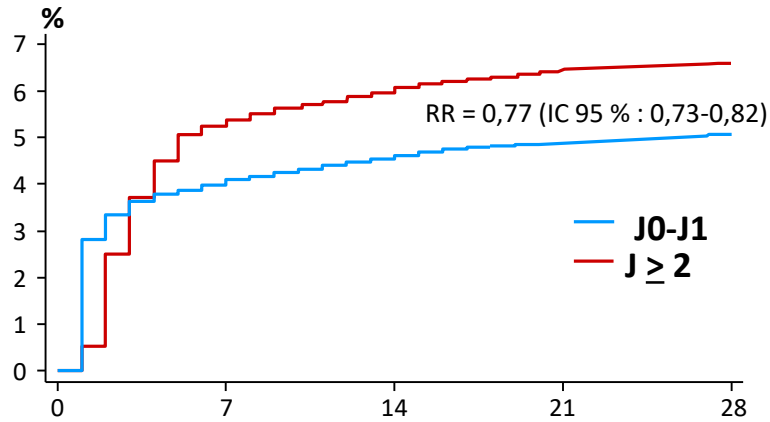
	Témoins (n = 23 756)	Nirmatrelvir/r (n = 15 242)	HR (IC 95 %)	p
Décès	13,5 %	6,9 %	0,62 (0,57-0,68)	< 0,0001
Insuffisance cardiaque aiguë	2,4 %	1,5 %	0,70 (0,58-0,85)	0,0002
Fibrillation atriale	2,3 %	1,4 %	0,63 (0,52-0,76)	< 0,0001
Syndrome coronarien	2,5 %	1,7 %	0,71(0,59-0,85)	0,0002
Phlébite	0,3 %	0,2 %	0,96 (0,57-1,61)	0,87
Maladie pulmonaire chronique	1,7 %	1,1 %	0,68 (0,54-0,86)	0,0011
SDRA	2,7 %	1,3 %	0,71 (0,58-0,86)	0,0007
Atteinte pulmonaire interstitielle	0,1 %	0,0 %	0,17 (0,04-0,75)	0,020
Convulsions	0,6 %	0,3 %	0,70 (0,47-1,06)	0,092
Anxiété	0,1 %	0,1 %	1,85 (0,83-4,13)	0,13
Syndrome de stress post-trauma	0,3 %	0,2 %	0,89 (0,51-1,57)	0,69
Insuffisance rénale terminale	0,2 %	0,1 %	0,37 (0,18-0,74)	0,0049
Insuffisance rénale aiguë	0,2 %	1,1 %	0,81 (0,65-1,02)	0,072
Pancréatite	0,1 %	0,1 %	0,77 (0,39-1,53)	0,46



Délai optimal d'initiation de nirmatrelvir/r ?

- Essai émulé, Hong-Kong, mars 2022-janvier 2023, ensemble des patients traités par nirmatrelvir/r (n = 87 070)
- Comparaison initiation précoce J0-J1 vs tardive (\geq J2) par rapport aux 1^{ers} symptômes : Progression ? Rebond ?

Mortalité ou Hospitalisation toutes causes

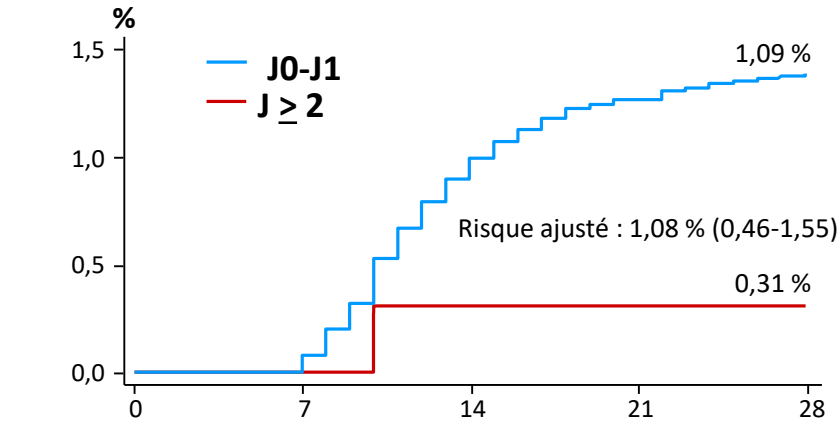


N à risque		Jours				
		0	7	14	21	28
—	J0-J1	43 625	41 895	41 679	41 563	41 494
—	J \geq 2	43 445	39 677	39 439	39 293	39 244

RR (IC 95 %) mortalité/hospitalisation J28

>2 jours vs \leq 2 jours	0,70 (0,63 - 0,79)
0-3 jours vs > 3 jours	0,66 (0,50 - 0,90)

Rebond viral

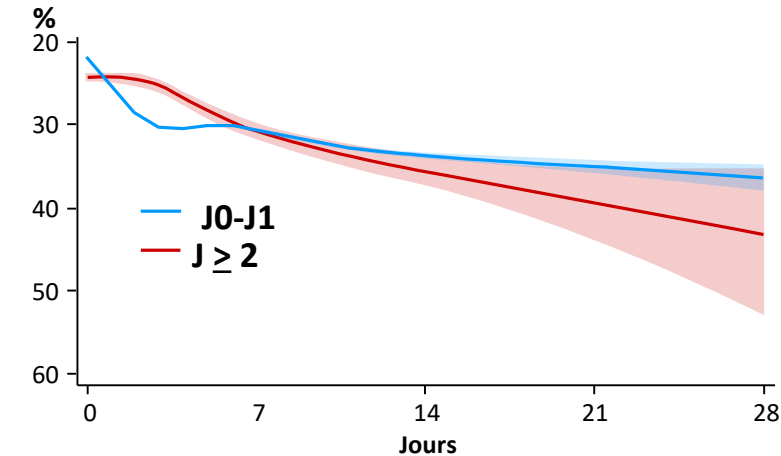


N à risque		Jours				
		0	7	14	21	28
—	J0-J1	9 128	9 067	8 913	8 847	8 819
—	J \geq 2	541	510	503	501	498

Risque ajusté (IC 95 %) rebond viral J28

>2 jours vs \leq 2 jours	1,38 (1,18 - 1,67)
0-3 jours vs > 3 jours	1,39 (1,19 - 1,68)

PCR (Ct)



NIR/r doit être initié le plus tôt possible après symptômes COVID-19 : bénéfique >>> risque rebond

Prescrire le nirmatrelvir/ritonavir en pratique

Prescription simplifiée depuis le 5 mai 2022, par tout médecin

- Si test Ag ou PCR positif
 - A administrer **dans les 5 jours** suivant l'apparition des symptômes
 - Pris en charge par l'Assurance Maladie
 - Possibilité d'ordonnance conditionnelle¹
- Posologie : **prendre ensemble par voie orale**
 - **2 cp de nirmatrelvir (150 mg)* et 1 cp de ritonavir (100 mg)**
 - toutes les 12 heures, pendant 5 jours
 - En cas d'insuffisance rénale modérée (DFG de 30 à 60)
 - **1 cp de nirmatrelvir (150 mg) avec 1 cp de ritonavir (100 mg)**
 - toutes les 12 heures , pendant 5 jours
 - ne pas utiliser en cas d'Insuffisance Rénale sévère (DFG <30)^{2**}

Ne pas utiliser en cas d'insuffisance hépatique sévère,
de grossesse ou d'allaitement



**Nirmatrelvir : PF-07321332 sur les blisters
** possible après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque,
en l'absence d'alternative satisfaisante et/ou disponible (hors AMM)*

Nirmatrelvir/ritonavir et interactions médicamenteuses

Essentiellement liées au ritonavir en pratique (puissant inhibiteur du CYP3A)

- Risque d'interaction fréquent chez des patients souvent polymédiqués (médicaments à visée CV ++)
 - **A vérifier systématiquement AVANT toute prescription**
- A l'exception de quelques situations particulières (co-prescription impossible), il est possible :
 - de maintenir le traitement du patient
 - **de l'interrompre pendant la durée du traitement antiviral**
 - d'adapter les posologies des médicaments du patient
- Si besoin, demander un avis auprès du CHU :
 - service de pharmacologie, [laboratoire de pharmacologie biologique](#)¹
 - ou auprès du [Centre Régional de Pharmacovigilance \(CRPV\)](#)²



Seuls quelques médicaments dont la suspension peut mettre en péril la santé du patient doivent être impérativement maintenus durant les 5 jours de traitement (avis SFPT 2023)

S'aider des supports et sites existants : RCP Paxlovid*

Site société française pharmacologie (sfpt-fr.org/recospaxlovid)*, Site de Liverpool (covid19-druginteractions.org)

* voir en annexe

1. https://sfpt-fr.org/images/covid19/Liste_des_Laboratoires_de_Pharmacologie_des_CHU.pdf

2. <https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv>

CONTRE – INDICATIONS *

Augmentation des concentrations du médicament concomitant

Antagonistes α -1 adrénergiques
Alfuzosine
Anticancéreux
Nélatinib Vénétoclax
Antigoutteux
Colchicine
Neuroleptiques
Lurasidone Clozapine Pimozide Quétiapine

Analgésiques
Péthidine Piroxicam Propoxyphène
Antibiotiques
Acide fusidique
Antihistaminiques
Astémizole Terfénadine
Hypolipémiants
Lovastatine Simvastatine Lomitapide

Antiangoreux
Ranolazine
Antiarythmiques
Amiodarone Bépridil Dronédarone Encaïnade Flécaïnide Propaférone Quinidine
Dérivés de l'ergot de seigle
Dihydroergotamine Ergonovine Ergotamine Méthylergonovine

Inhibiteurs PDE5
Avanafil Sildénafil Vardénafil
Sédatifs/Hypnotiques
Clorzépate Diazépam Estazolam Flurazépam Midazolam oral Triazolam

Diminution des concentrations de PAXLOVID®

Préparations à base de plante
Millepertuis
Anticonvulsivants
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne
Anti-infectieux
Rifampicine

* Les médicaments énumérés dans ces tableaux sont donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles susceptibles d'interagir avec PAXLOVID® (source RCP)

AUTRES INTERACTIONS ET FORMES D'INTERACTION *

* Tableaux issus du RCP donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles susceptibles d'interagir avec PAXLOVID®

Augmentation des concentrations du médicament concomitant

Anticancéreux Afatinib Abémaciclib Apalutamide Céritinib Dasatinib Nilotinib Vincristine Vinblastine Encorafenib Fostamatinib Ibrutinib	Analgésiques Buprénorphine Norbuprénorphine Fentanyl Sédatifs/Hypnotiques Alprazolam Buspirone Midazolam inj Zolpidem Antidépresseurs Amitriptyline Fluoxétine Imipramine Nortriptyline Paroxétine Sertraline Désipramine	Antiarythmiques Digoxine Antihistaminiques Fexofenadine Loratadine Antirétroviraux Amprénavir Atazanavir Darunavir Fosamprénavir Efavirenz Maraviroc Hypolipémiants Atorvastatine Fluvastatine Pravastatine Rosuvastatine	Anti-infectieux Rifabutin Kétoconazole Itraconazole Erythromycine Bédaquiline Clarithromycine Immunosuppresseurs Ciclosporine Tacrolimus Évérolimus Inhibiteurs calciques Amlodipine Diltiazem Nifédipine Agonistes β-2-adrénergique Salmétérol	Anti VHC Glécaprévir Pibrentasvir Anticoagulants Rivaroxaban Vorapaxar Stéroïdes Dexaméthasone Prednisolone Antagonistes endothéline Bosentan Riociguat Dérivés d'amphétamine
---	--	---	--	--

AUTRES INTERACTIONS ET FORMES D'INTERACTION *

* Tableaux issus du RCP donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles susceptibles d'interagir avec PAXLOVID®

Diminution des concentrations du médicament concomitant

Analgésiques

Méthadone
Morphine

Antiasthmatiques

Théophylline

Anticoagulants

R-Warfarine

Contraceptifs hormonaux

Ethinylestradiol

Sédatifs / Hypnotiques

Péthidine

Sevrage tabagique

Bupropion

Anti-infectieux

Voriconazole
Atovaquone

Antirétroviraux

Raltégravir
Zidovudine

Anticonvulsivants

Divalproex
Lamotrigine

Interactions non liées aux modifications de concentrations

Antituberculeux

Delamanide

Stéroïdes

Propionate de fluticasone
Budesonide
Triamcinolone

Substitution hormone thyroïdienne

Levothyroxine

Indications du Paxlovid?

**Test diagnostique COVID-19 positif
(RT-PCR SARS-CoV-2 OU test antigénique)**

ET

Durée des symptômes \leq 5 j

ET

Pas d'oxygénothérapie (liée au COVID)

ET

Facteurs de risque d'évolution vers une forme grave (1)

ET

Absence de contre-indication au traitement (2)

ET

Risque d'interactions médicamenteuses évalué et instauration du traitement jugée possible (3)

Remdesivir (Veklury) : essai clinique

PINETREE (phase III), Septembre 2020 – Avril 2021,

562 patients non vaccinés

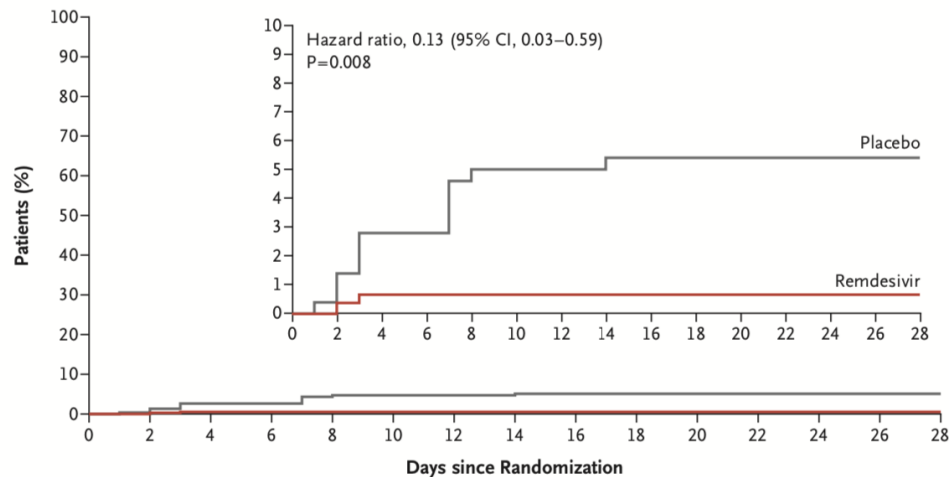
âge médian 50 ans, diabète 61%, 4% immunodéprimés,

médiane symptômes 5j (3-6)

Remdesivir vs Placebo

CJP : Hospitalisation Covid-19 ou décès toutes causes à J28

A Covid-19–Related Hospitalization or Death from Any Cause



Hospitalisation liée COVID-19 ou décès à J28

- Groupe Remdesivir: 0,7%
- Groupe Placebo: 5,3%
- Réduction du risque absolue = 4.6%
- Réduction du risque relatif = 87%

Pas de différence sur la CV NP à J7: -1,24 vs -1,14 log₁₀ copies/mL

Pas plus d'effets indésirables que dans le groupe placebo

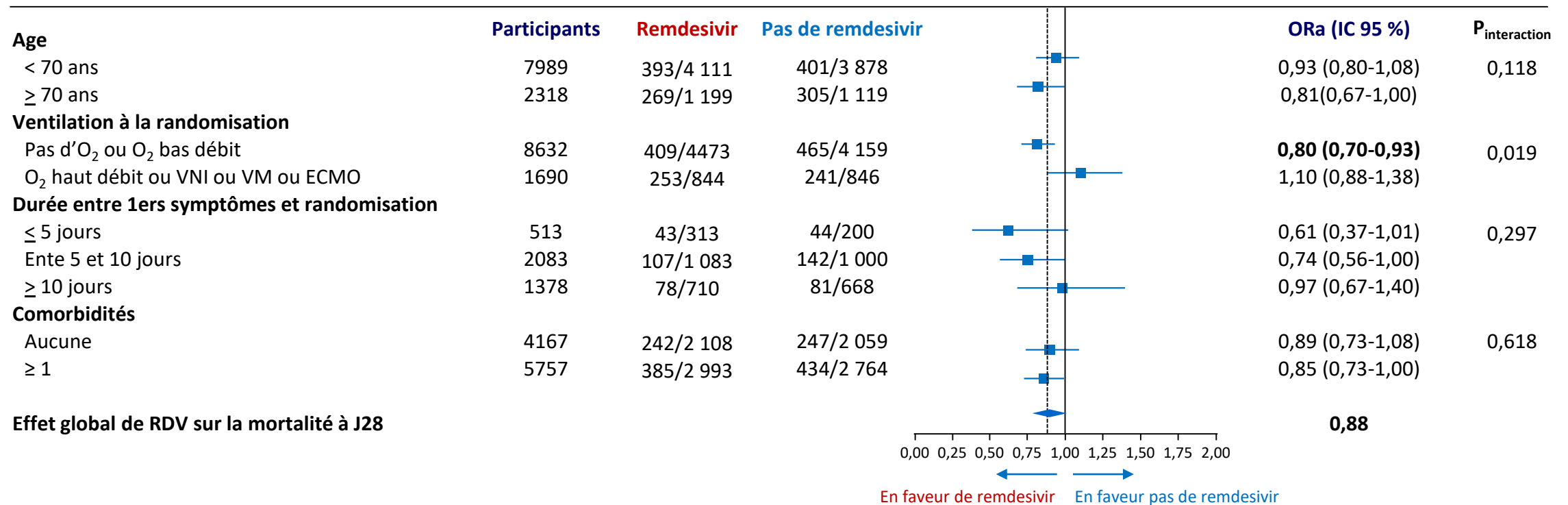
Remdesevir chez les patients hospitalisés pour COVID-19 : méta-analyse

- Méta-analyse de 8 essais randomisés
 - 1 essai versus placebo, 7 vs SOC
 - RDV 200 mg J1, 100 mg J2 à J10 (sauf J2 à J5 pour la moitié des patients RDV dans 1 étude)
 - Analyse à partir des données individuelles des participants
 - Représentent 99 % des patients inclus dans des essais cliniques dans le Monde entre février 2020 et avril 2021

	RDV, n = 5 398	Pas de RDV, n = 5 082	p
Mortalité toutes causes à J28	12,5 %	14,1 %	0,045
Mortalité toutes causes à J60	13,7 %	15,2 %	0,116
VM ou décès à J28	18,5 %	22,3 %	< 0,0001
N médian (IQR) de jours sans VM, à J28	28 (28-28)	28 (19-28)	< 0,0001
Statut clinique à J28 (stade OMS)	80 % sortis ou sans O ₂	77% sortis ou sans O ₂	0,0037
Statut clinique à J14 (stade OMS)	69,5 % sortis ou sans O ₂	66,7 % sortis ou sans O ₂	0,0015
Délai médian sevrage en O ₂ pour les patients sous O ₂ à J0	11 jours	13 jours	0,0042
EI grade 3 -4 ou grave	27,3 %	32,3 %	0,046

Remdesevir chez les patients hospitalisés pour COVID-19 : méta-analyse

Odds ratio ajusté de l'effet de remdesevir sur la mortalité à J28 dans les différents sous-groupes



- Pas d'effet significatif de âge, délai entre 1ers symptômes et RDV, comorbidités, période d'inclusion, ou traitement COVID-19 par dexaméthasone

Remdesivir réduit la mortalité chez les patients immunodéprimés hospitalisés pour COVID-19

- Etude rétrospective, à partir de la PINC AI Healthcare Database (couvre environ 25 % de toutes les hospitalisations aux Etats-Unis)
 - Comparaison de la mortalité toute cause à J14 et J28 des patients ayant été traités par RDV dans les 2 jours de leur admission vs ceux n'ayant pas reçu de RDV
 - Appariement par score de propension (préférentiellement au sein du même hôpital) sur
 - la période : pré-Delta (Déc 2020-Avril 2021), Delta (Mai-Nov 2021) et Omicron (Déc 2021-Avril 2022)
 - la supplémentation en oxygène à l'entrée
 - Analyse portant sur les patients immunodéprimés : cancer, greffe d'organe ou de moelle, hémopathie, déficit immunitaire primitif, asplénie, aplasie médullaire, déficit immunitaire combiné sévère, VIH

Caractéristiques des cohortes appariées

	Pas de RDV n = 14 169	RDV n = 14 169
≥ 65 ans	59 %	59 %
Femmes	51 %	51 %
Pré-Delta	32 %	32 %
Delta	39 %	39 %
Omicron	29 %	29 %
Hospitalisé en SI	18 %	18 %
Support ventilatoire à l'entrée		
Pas d'O ₂	40 %	40 %
O ₂ bas débit	39 %	39 %
O ₂ haut débit/VNI	19 %	19 %
VM/ECMO	2 %	2 %
Corticoïdes	96 %	95 %
Plasma convalescent	5 %	5 %
Tocilizumab	5 %	5 %
Baricitinib	5 %	5 %

Profil de comorbidités classique et similaire dans les 2 groupes

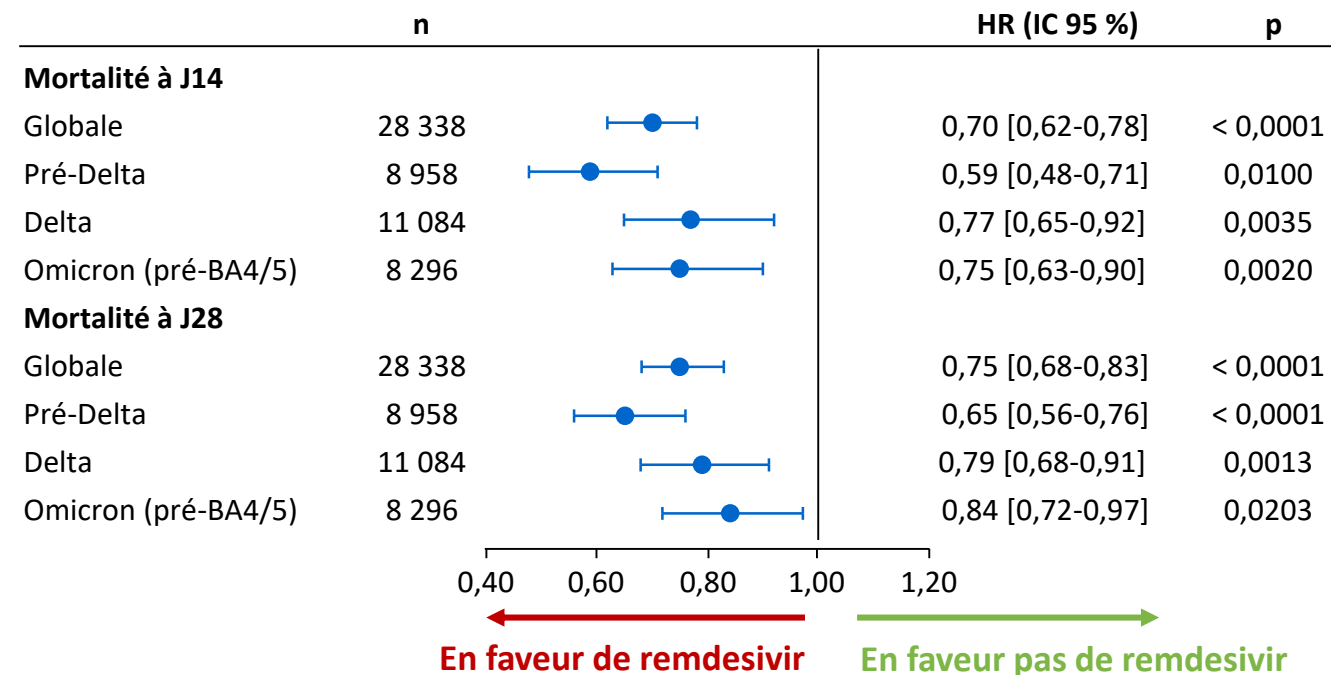
Remdesivir réduit la mortalité chez les patients immunodéprimés hospitalisés pour COVID-19

Mortalité à J14 et à J28

	Mortalité à J14		Mortalité à J28	
	RDV	Pas de RDV	RDV	Pas de RDV
Pas d'O ₂	7,4 %	10,4 %	11,5 %	14,5 %
O ₂ bas débit	9,0 %	15,3 %	14,9 %	22,2 %
O ₂ haut débit/VNI	21,7 %	24,3 %	34,4 %	37,3 %
VM/ECMO	30,4 %	37,3 %	47,0 %	51,2 %

- RDV associé à réduction significative de la mortalité
 - chez les patients sans O₂
 - chez les patients sous O₂ bas débit
 - chez les patients sous O₂ haut débit/VNI/VM ou ECMO

- Pour chacune des 3 périodes de variant, la mortalité était significativement inférieure dans le groupe RDV, y compris après ajustement sur les variables initiales



Veklury : indications

Tableau 1 : Dose recommandée chez les adultes et les patients pédiatriques

	Administrée par perfusion intraveineuse		
	Adultes	Patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg)	Patients pédiatriques âgés d'au moins 4 semaines (pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg)
Jour 1 (dose de charge unique)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
Jour 2 et jours suivants (une fois par jour)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Veklury : indications

Tableau 2 : Durée du traitement

	Adultes	Patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg)	Patients pédiatriques âgés d'au moins 4 semaines (pesant au moins 3 kg mais moins de 40 kg)
Patients atteints d'une pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie	Chaque jour pendant au moins 5 jours, sans dépasser 10 jours	Chaque jour pendant au moins 5 jours, sans dépasser 10 jours	Chaque jour pendant une durée maximale totale de 10 jours
Patients ne nécessitant pas une oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19	Chaque jour pendant 3 jours , à commencer dès que possible après le diagnostic de la COVID- 19 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes	Chaque jour pendant 3 jours , à commencer dès que possible après le diagnostic de la COVID-19 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes	Non applicable

Veklury : contre-indications

Élévations des transaminases

Le remdesivir ne doit pas être instauré chez les patients ayant un taux initial d'alanine aminotransférase (ALAT) ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale.

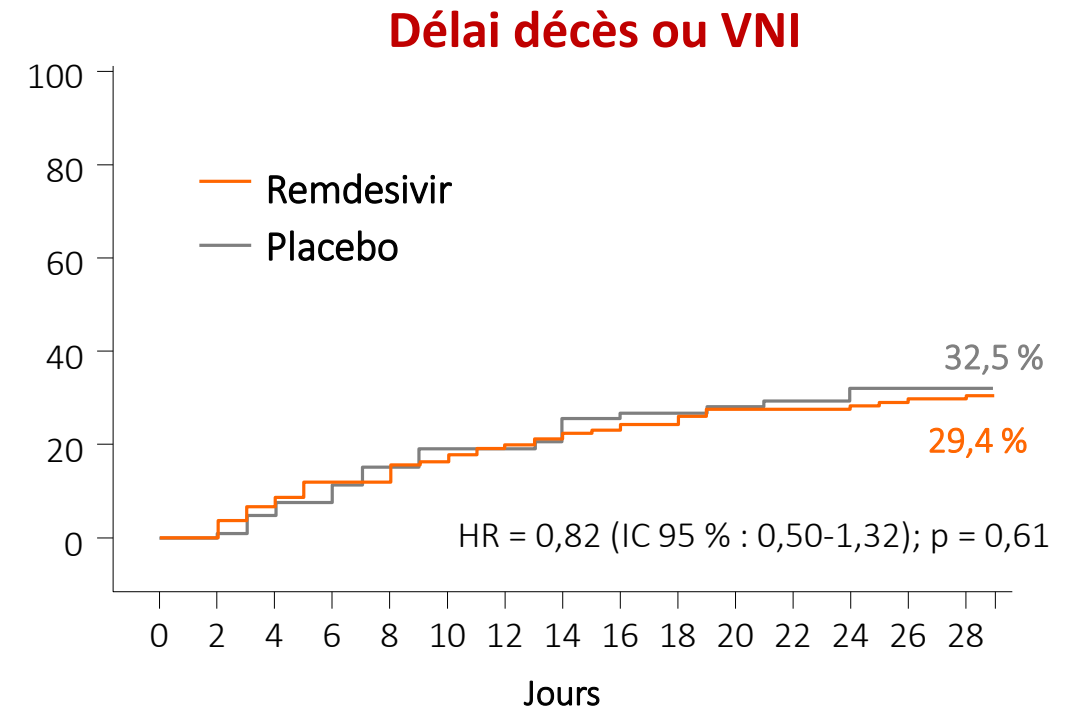
Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du remdesivir n'a pas été évaluée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Les patients avec un DFGe ≥ 30 ml/min ont reçu du remdesivir pour le traitement de la COVID-19 sans aucune adaptation de la posologie. Le remdesivir ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Remdesevir chez les patients insuffisants rénaux

- REDPINE : essai de phase 3, international, randomisé en double-aveugle
- Patients > 12 ans hospitalisés pour COVID-19 sévère ($\text{PaO}_2 \leq 94\%$ ou nécessité supplémentation en oxygène), avec insuffisance rénale aiguë (augmentation créatinine > 50 %) ou chronique (DFGe < 30 ml/min)
- Randomisation 2:1 RDV 5 j (100 mg J1, 200 mg J2 à J5) vs placebo (effectif nécessaire 1 116 patients)
- Critère de jugement : mortalité ou VNI à J29

- 243 patients seulement inclus
- Tolérance non différente entre RDV et placebo
- PK : pas de modification de l'exposition de RDV chez l'insuffisant rénal sévère



Nouvelles molécules

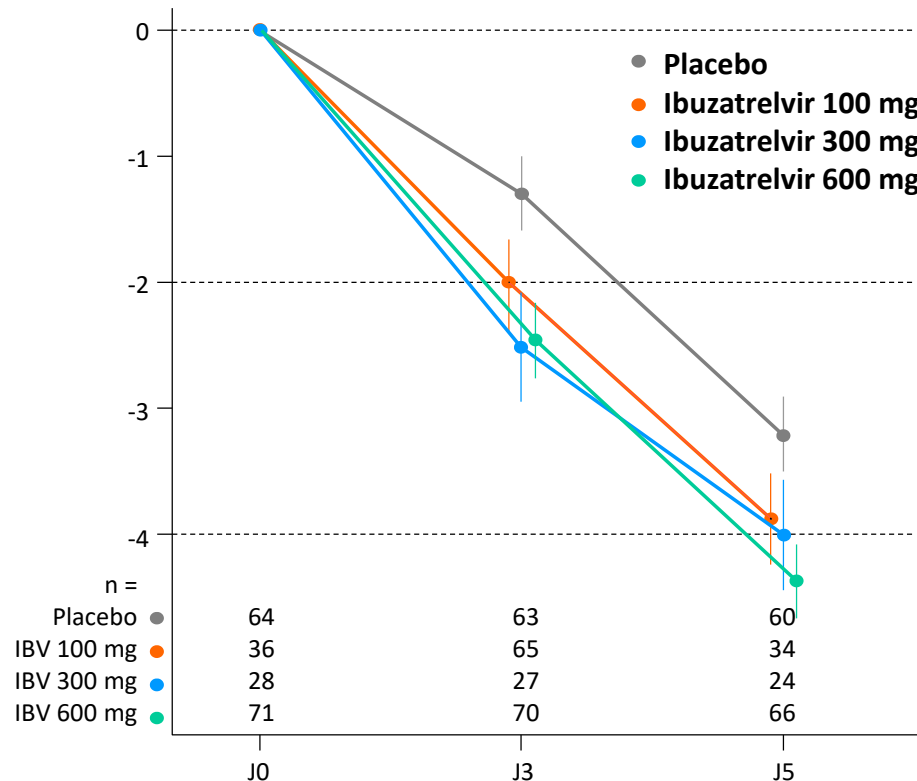
- Obeldesivir (molécule orale, « sœur » du Remdesivir) -> Développement arrêté
- Ibuzatrelvir (Inhibiteur protéase sans ritonavir)

Ibuzatrelvir : nouvel inhibiteur de protéase non boosté

- Ibuzatrelvir = inhibiteur oral de la protéine M, ne nécessitant pas de booster
- Phase 2b randomisée en double aveugle chez des adultes (18-65 ans) avec infection symptomatique par le SARS-CoV-2 depuis moins de 5 jours et sans facteurs de risque de forme sévère
- Randomisation 1:1:2:2
 - IBV 100 mg 2 x/j pendant 5 jours
 - IBV 300 mg 2 x/j pendant 5 jours
 - IBV 600 mg 2 x/j pendant 5 jours
 - Placebo x2/j pendant 5 jours
- Prélèvement NP à l'inclusion, J3, J5, J10, J14 et J21
- Critère de jugement principal = variation de la charge virale (CV) entre J0 et J5 chez les sujets ayant une CV $\geq 4 \log_{10}$ c/ml à l'inclusion

Ibuzatrelvir : nouvel inhibiteur de protéase non boosté

Evolution moyenne de la CV nasopharyngée, \log_{10} c/ml (IC 80 %)



Evénements indésirables jusqu'à J33

	Placebo (n = 79)	Ibuzatrelvir (n = 158)		
		100 mg (n = 40)	300 mg (n = 39)	600 mg (n = 79)
Nombre d'EIS	12	3	9	25
Reliés au traitement	5	1	2	3
Patients avec EI, n (%)				
Tous	9 (11,4)	2 (5,0)	5 (12,8)	11 (13,9)
Reliés au traitement	4 (5,1)	1 (2,5)	2 (5,1)	2 (2,5)
Sévères	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)
Reliés au traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Ayant entraîné la sortie de l'étude	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)

**Ibuzatrelvir efficace dans la réduction de la charge virale
avec profil de tolérance et risque DDI faible
Poursuite du développement**

Traitements optimisés/combinaison chez l'ID

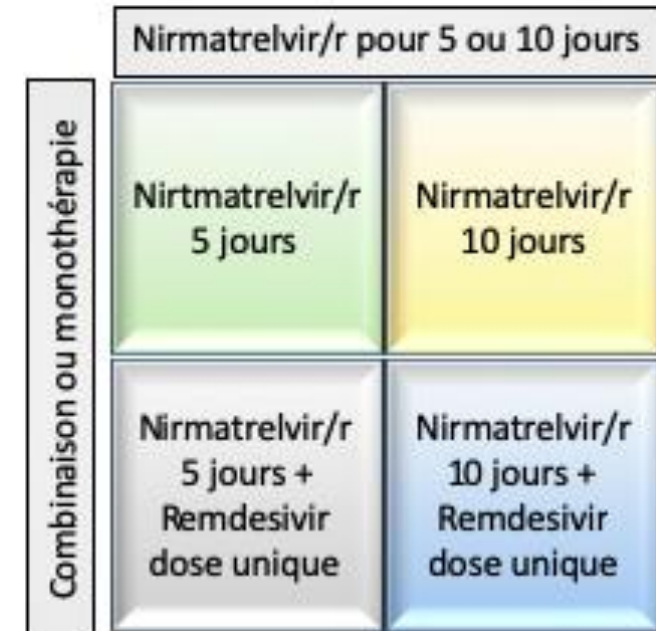
ID avec COVID persistant/prolongé

Lanzafame, J Chemother 2023	N/r + Sb	Clairance virale 4/4
Mikulska, CID 2023	RDV 10j + N/r ou Molnu. +/- mAbs	Clairance virale 16/22 à J30
Aiello, JAC 2023	RDV 10j + PCC ou Sb	4/60 ICU, 3/60 décès
Huygens, JAC 2023	PCC + N/r	Clairance virale 4/5
Breeden, OFID 2023	N/r 15 à 21 jours après RDV ou mAbs	Guérison 4/4
Pasquini, Haematological Oncology, 2023	N/r + RDV 10 jours	Guérison 14/14 J6 Clairance virale 14/10 J9

Besoin d'études contrôlées +++



ID avec COVID non sévère



Traitement

COVID Sévère et Critique

Traitement : Médicamenteux

- Dexaméthasone 6 ou 10 mg en fonction poids pendant 10J ou moins si arrêt O2 avant (*Recovery NEJM 2020*)
 - Si hypoxie liée au Covid uniquement
- Discuter ajout autres immunomodulateurs (Anti IL6/Inhib JAK)
- ATB : non systématique +++
 - Y compris devant syndrome inflammatoire biologique
 - Y réfléchir si apparition d'emblée (exceptionnelle) ou secondaire (rare) d'expectoration purulente ou d'images scanographiques compatibles
 - Forme non grave : Amox/acide clavulanique
 - Forme grave : C3G + Spiramycine

Dexaméthasone à forte dose dans les COVID-19 sévères hypoxémiques sans support ventilatoire (1)

- Critères d'inclusion : pneumonie COVID-19 avec hypoxie (supplémentation en O₂ ou PaO₂ < 92 % en air ambiant), pas de contre-indication à dose élevée de corticoïdes selon le clinicien
- Randomisation 1:1
 - Dexaméthasone 20 mg qd x 5 jours, puis 10 mg qd x 5 jours (ou jusqu'à la sortie) (n = 659)
 - Dexaméthasone 6 mg qd x 10 jours (ou jusqu'à la sortie) (n = 613)
- Début des inclusions en mai 2021
- Mai 2022 : le comité indépendant recommande l'arrêt de la randomisation des patients sous O₂ bas débit. Poursuite de l'essai chez les patients avec O₂ haut débit, VNI, VM
- Caractéristiques des patients inclus similaires entre les 2 groupes
 - Âge moyen : 61,1 ans, Hommes : 60 %, nombre de jours moyen depuis les 1^{ers} symptômes : 7 jours,
 - principales comorbidités : diabète = 19 %, cardiopathie = 28 %, atteinte pulmonaire chronique = 21 %
 - Antécédent de vaccination COVID-19 : 53 %
 - Autres traitements lors de la randomisation : remdesivir = 34 %, tocilizumab = 8 %

Dexaméthasone à forte dose dans les COVID-19 sévères hypoxémiques sans support ventilatoire (1)

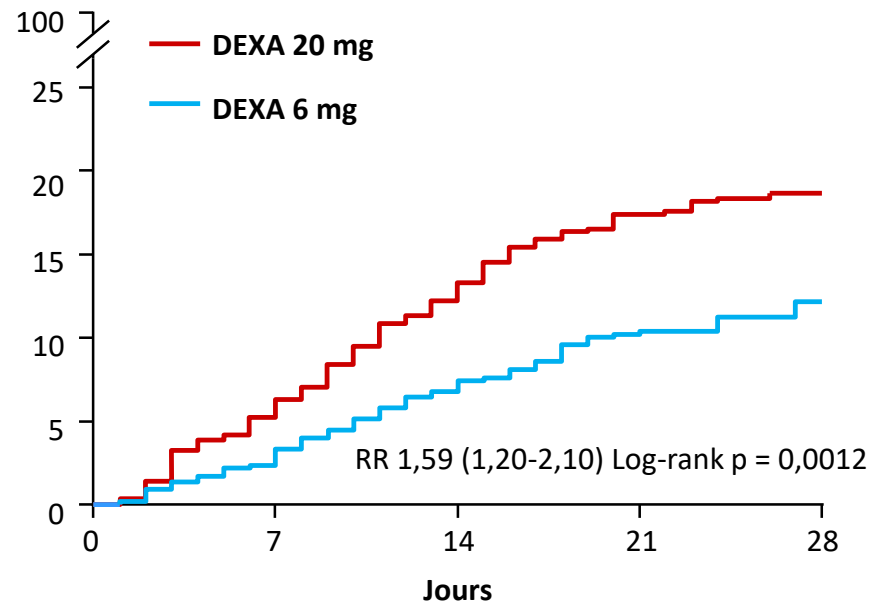
Critères principal et secondaires de jugement (J28)

	DEXA 20 mg n = 659	DEXA 6 mg n = 613	RR (IC 95 %)
Critère principal : mortalité à J28	19 %	12 %	1,59 (1,2-2,1)
VM invasive ou décès à J28	20 %	13 %	1,52 (1,18-1,97)
Sortie de l'hôpital à J28	80 %	82 %	0,92 (0,81-1,05)

Événements indésirables d'intérêt

- DEXA 20 mg associé à significativement plus de
 - Pneumopathies non liées à SARS-CoV-2
 - Bactériémies
 - Hyperglycémies requérant insulinothérapie

Mortalité



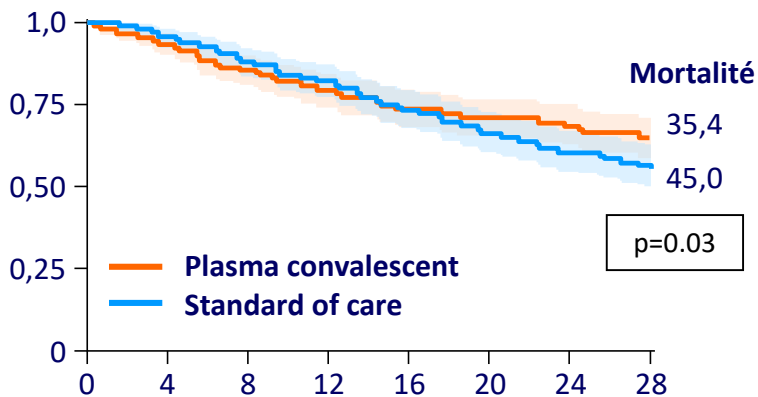
Conclusion : chez les patients hospitalisés pour COVID-19 avec hypoxie requérant O₂, DEXA 20 mg associé à risque accru de décès vs DEXA 6 mg

Plasma de convalescent pour le SDRA de la COVID-19 chez les patients ventilés

- Essai randomisé, en ouvert, Sept 2020-Mars 2022
- 475 COVID-19 intubés ventilés depuis < 5 jours
- Randomisation 1:1 stratifiée sur délai depuis VM : plasma convalescent (titre $\geq 1/320$) vs SOC
- Critère de jugement : décès à J28
- Population : âge médian 64 ans, délai médian symptômes : 12 j, admission USI : 3 j
- Traitement par remdesivir : 6 %, glucocorticoïdes : 98,1 %, Anti-IL-6 : 4 %

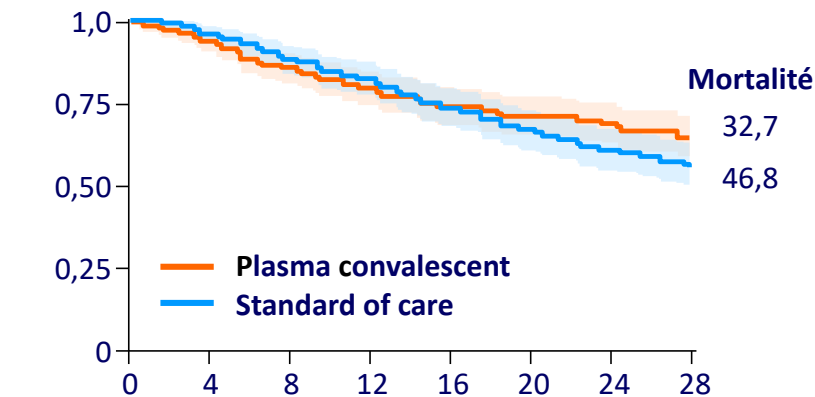
Courbes de survie à J28 (Kaplan-Meier)

Ensemble patients



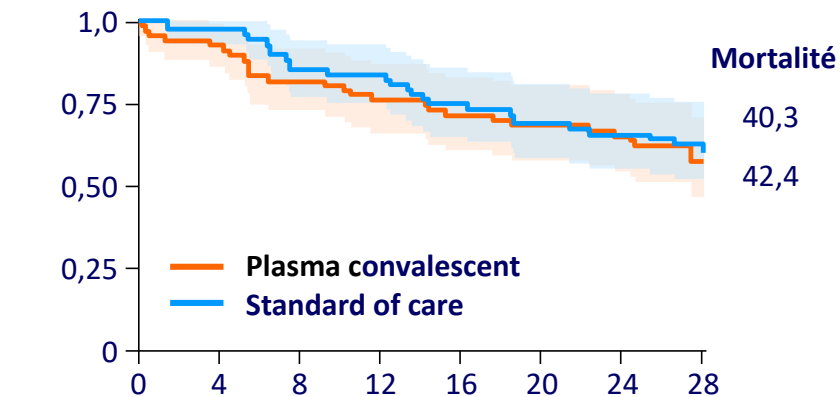
N à risque	0	4	8	12	16	20	24	28
Plasma convalescent	237	222	203	188	175	168	163	153
Standard of care	238	227	209	196	175	158	144	134

Patients randomisés $\leq 48h$ de VM



N à risque	0	4	8	12	16	20	24	28
Plasma convalescent	237	222	203	188	175	168	163	153
Standard of care	238	227	209	196	175	158	144	134

Patients randomisés > 48h de VM



N à risque	0	4	8	12	16	20	24	28
Plasma convalescent	66	61	54	50	47	45	43	38
Standard of care	67	65	57	56	50	46	44	42

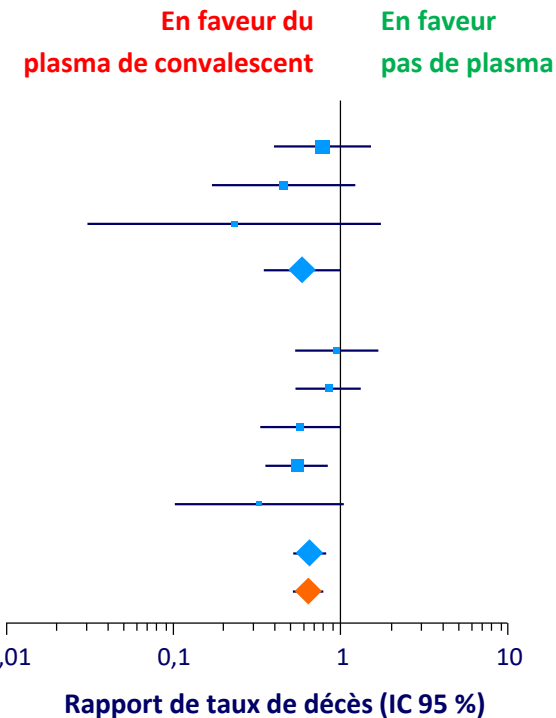
Plasma de convalescent bénéfique dans COVID-19 critique ventilé

Plasma de convalescent pour le traitement des immunodéprimés avec COVID-19

- Méta-analyse : 3 essais randomisés et 5 cohortes observationnelles appariées
- 1 774 patients
 - Hémopathie : 51 % (lymphome 28 %)
 - Transplanté : 25 %
 - Immunodépression primaire : 18 %
- Profil COVID-19
 - Age médian : 55 ans
 - Score sévérité OMS moyen : 4,4
 - Ventilation mécanique : 23,4 %
 - Mortalité globale : 11,6 %
- Traitement COVID-19
 - Corticoïdes : 53 %
 - Remdesivir : 42 %
- Délai médian administration plasma convalescent :
 - Depuis 1^{ers} symptômes : 17 jours
 - Depuis hospitalisation : 11 jours

Mortalité dans les essais randomisés et les cohortes appariées

Essais randomisés	Décès/Patients (%)		RR (IC 95 %)
	Plasma	SOC	
Denkinger et al, 2022	12/68 (18)	15/65 (23)	0,77 (0,39-1,51)
Lacombe et al, 2022	4/22 (18)	11/27 (41)	0,45 (0,17-1,21)
Bar et al, 2021	1/15 (7)	5/17 (29)	0,23 (0,03-1,73)
Total Essais randomisés	17/105 (16)	31/109 (28)	0,58 (0,34-0,98)
Cohortes			
Cristell et al, 2021	13/58 (22)	28/116 (24)	0,93 (0,52-1,65)
Lanza et al, 2022	19/79 (24)	46/159 (29)	0,83 (0,52-1,32)
Hueso et al, 2022	13/61 (21)	29/76 (38)	0,56 (0,32-0,98)
Thompson et al, 2021	19/143 (13)	204/823 (25)	0,54 (0,35-0,83)
Biernat et al, 2021	3/23 (13)	9/22 (41)	0,32 (0,10-1,03)
Total Cohortes	67/364 (18)	316/1196 (26)	0,64 (0,50-0,82)
TOTAL	84/469 (18)	347/1305 (27)	0,63 (0,50-0,79)



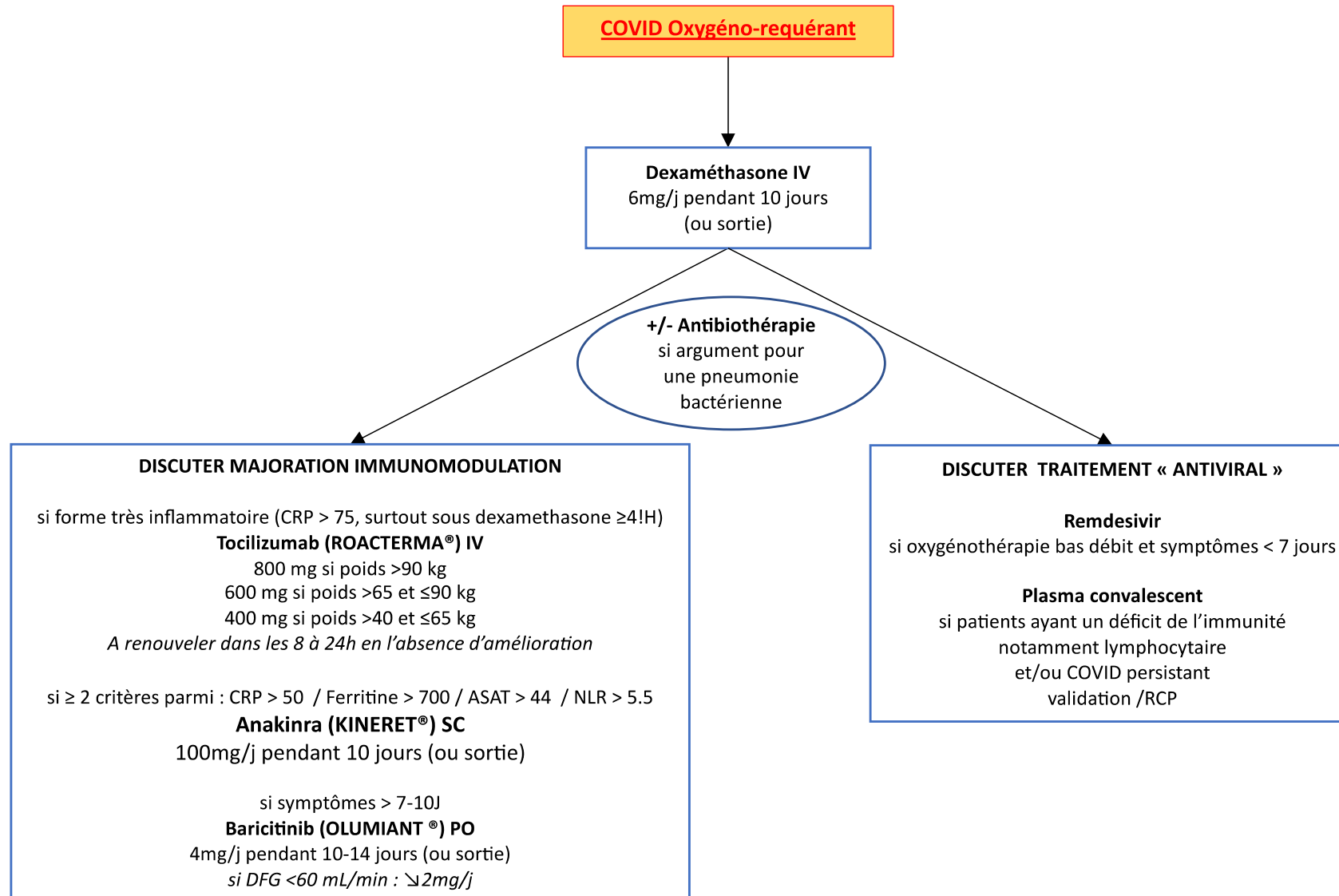
Plasma de convalescent bénéfique chez les immunodéprimés

Synthèse traitements

		Antiviraux	Anti-inflammatoires
COVID léger à modéré	<5 j debut symptomes chez les patients à haut risque	1- Nirmatrelvir 2- Remdesivir	Non
	Quel que soit le délai chez les ID à haut risque	Discuter monothérapie (N/r ou RDV) ou bithérapie (N/r-RDV)	Non
COVID sévère		1- Remdesivir (low flow) 2- +/- PCC	1- DEXA 6 ou 10mg 2- +/- Toci ou Bari

- Personnaliser le traitement chez les immunodéprimés
- Besoin d'études contrôlées dans cette population +++

Synthèse SMIT Nîmes



Conclusions

- Persistance évolution et circulation du SARS-CoV-2
- Moins problématique qu'au début de la pandémie du fait immunité post vaccinale et hybride
- Concerne principalement maintenant les immunodéprimés et les très âgés.
- Importance rappel vaccinal et traitement curatif précoce
- Forme sévère : CTC +/- autres anti-inflammatoire + Remdesivir +/- PCC