

# Recherche Clinique COVID-19

Le points sur les traitements et vaccins

Séminaire d'unité 1027, 16/4/2020

Valériane Leroy

Sphère, Inserm 1027, Toulouse

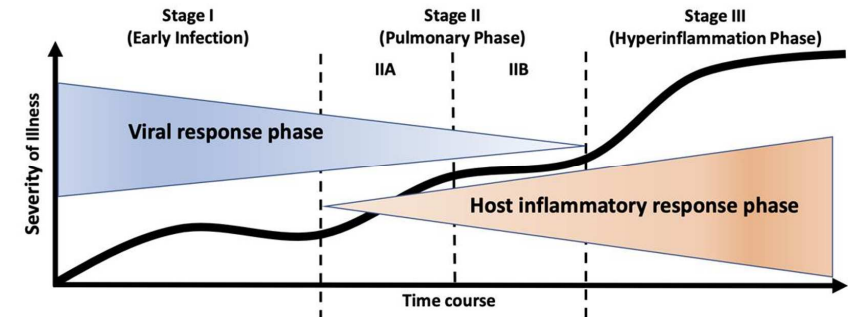


# La recherche clinique fait partie de la riposte en période épidémique

- Défi complexe à initier précocement dans un contexte d'urgence
- Evolution historique
  - Grippe Espagnole 1918 : pas de traitement : immunité grégaire
  - VIH : traitements évalués et efficace
  - Chickungunia, Ebola : pas de mesure de l'efficacité en période épidémique
- Interventions biomédicales
  - Médicaments
  - Vaccins
- **Clinical trials.gov** : 588 essais COVID-19 en cours le 14/4/2020
  - 1 terminé, 268 non débutés, 253 en cours

# Evolution clinique du COVID-19

- Maladie liée à l'infection par le SARS-CoV-2
- Deux phases
  - Phase initiale : réplication virale 7 jours, peu de symptômes
  - 2<sup>ème</sup> phase : 7-14 j : symptômes importants avec hospitalisation, SDRA avec besoin de réanimation
    - Pas de réponse immunitaire avec réplication importante : place des antiviraux
    - Ou réponse immunitaire trop importante « orage de cytokine » : modulation du système immunitaire, anti-inflammatoires

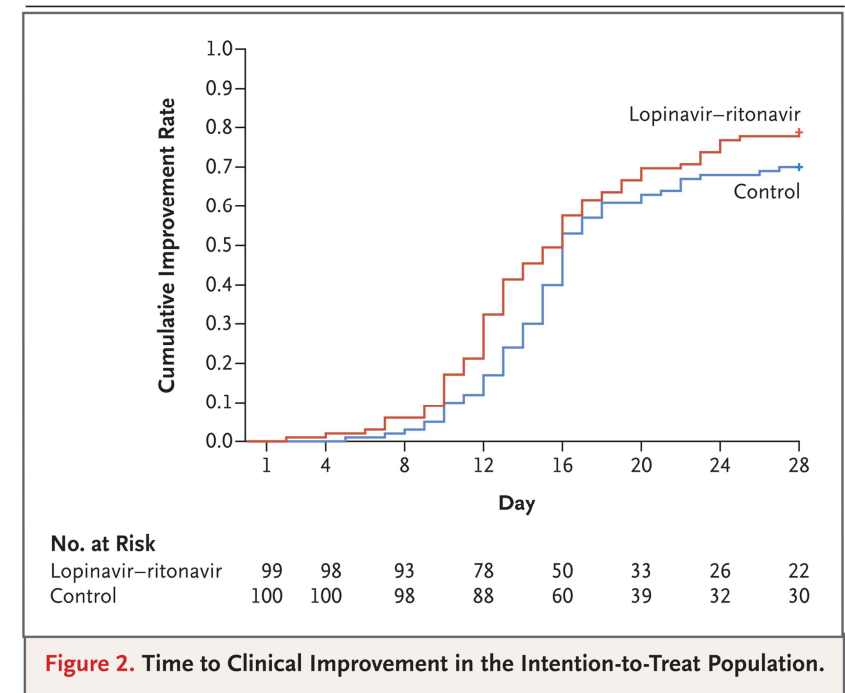


# Options

- Essais de repositionnement : médicaments existants
- Médicaments à visée curatif du COVID
  - Antiviraux
  - Immuno-modulateurs : anti-inflammatoires
  - Inhibiteurs du système rénine-angiotensine
  - Sérum de convalescent
- Préventif
  - Prophylaxie médicamenteuse post-exposition
  - Vaccins

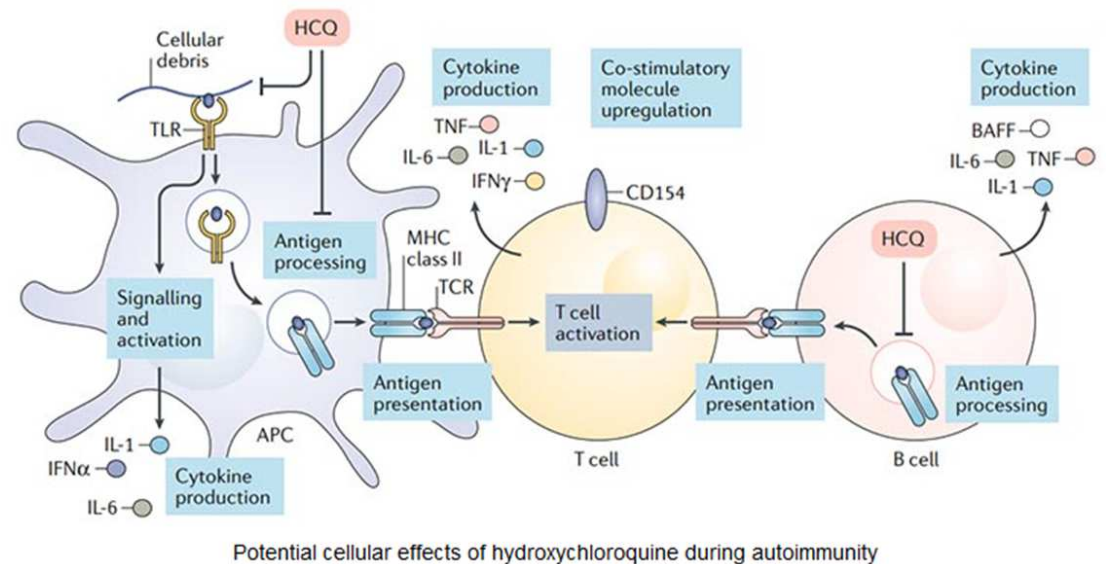
# Antiviraux : Lopinavir/ritonavir

- Inhibiteurs de SARS-CoV-2 serine protéase
  - Evidence modeste in vitro
  - Un essai clinique randomisé
    - Chez patients avec COVID-19 sévère
    - LPV/r vs Standard de soins
    - N=199
    - Pas de différence de mortalité à J28
- Cao B, NEJM, 2020
- Possible bénéfique si débuté avant J12?



# Antiviraux et anti-inflammatoire : Hydroxychloroquine (HQ)

- Chloroquine in vitro  
(Liu, Cell Discovery 2020)
- Double action
  - Action anti-virale : interférence récepteur angiotensine
  - Inhibe le SARS-Cov2
- Intérêt : connu, pas cher
- In vivo?
  - Paludisme
  - Ebola, Chikungunia : aggravation

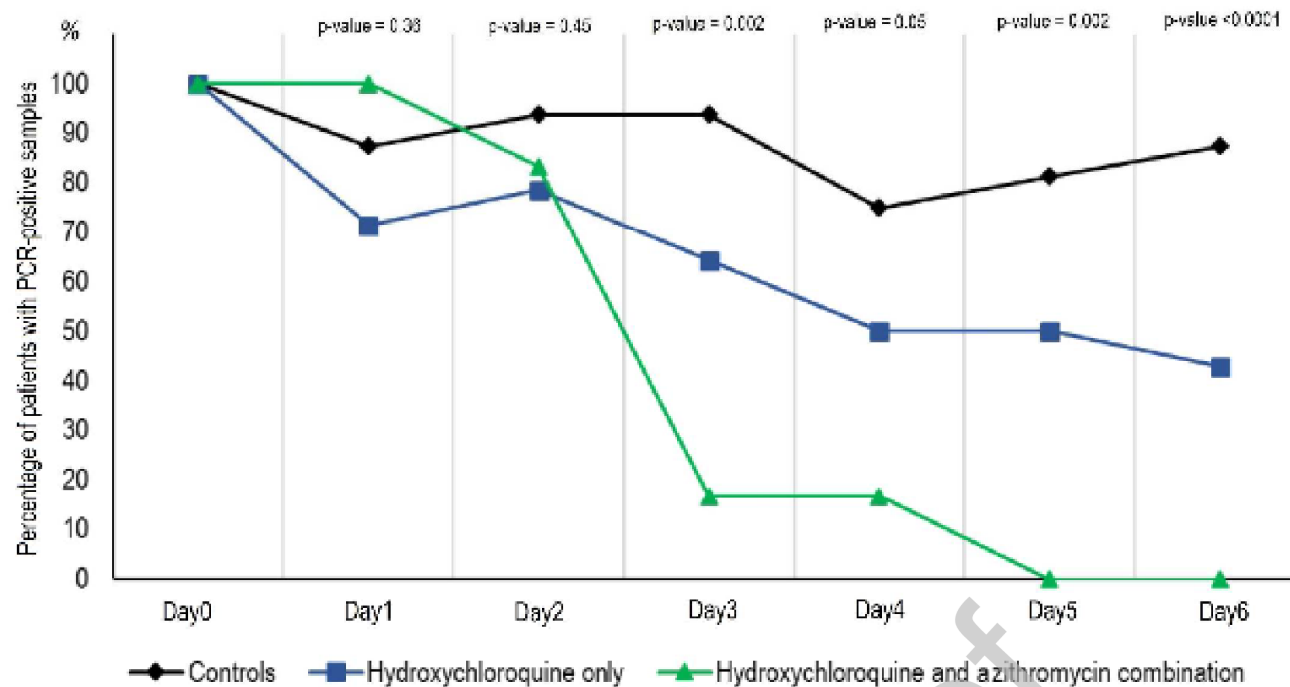


# Hydroxychloroquine (HQ) : l'essai « Raoult »

- Essai clinique non randomisé : série de cas
- Enfants et adultes
- 600mg d'hydroxychloroquine
- Critère de jugement principal annoncé : charge virale à J1, J4, J7, J14 avec 25 patients à inclure
- Calcul du NSN : 24 patients dans chaque groupe non reproductible
- 26 patients hydroxychloroquine et 16 contrôles a posteriori
  - Données avec suivi différentiel entre les lieux de suivi Marseille et Ailleurs (et refus)
  - Ajout d'azithromycine
  - Mesure du CJ à jour 6 après le début du traitement
  - Exclusion de 6 patients : 3 réanimation, 1 décès, 1 sortie d'hospitalisation, 1 arrêt de ttt
  - Analyse sur 20 patients
  - Mesure de l'efficacité : charge virale et non un critère d'évaluation clinique

Pre-publication : Gautret, Int J Antimicrob Agents 2020 (JM Rolain, éditeur en chef)

# HQ : Gautret, Int J Antimicrob Agents 2020





# HQ? Un espoir et des questions

- Evaluation risque/bénéfice indispensable
- Toxicité de l'HQ nécessite une prescription médicale
  - Allongement du QT : torsades de pointes avec arrêt cardiaque, potentialisé avec l'azithromycine
  - Allergie
- Problème de dose ?
- Données actuelles non conformes aux méthodes d'évaluation des essais thérapeutiques
- 80 essais en cours

# Coronavirus : l'Afrique, potentiel prochain foyer de l'épidémie, mise sur la chloroquine

Ce médicament antipaludique, bien connu sur le continent, a été utilisé pendant plus de trente ans et suscite de l'espoir.

L'incertitude laissée par ces résultats, ajoutés à ceux d'un précédent essai ("Covid-19 et hydroxychloroquine : prudence"), incite à poursuivre les évaluations comparatives, et à continuer à être très prudent dans le maniement de l'hydroxychloroquine, vu ses dangers cardiaques, entre autres.

*Si la chloroquine s'avère efficace, c'est un atout pour l'Afrique dont les pays ont des ressources très limitées*

Une ruée dans les pharmacies sans ordonnance et dans les marchés informels s'observe pourtant dans plusieurs pays du continent. Au Nigeria, trois patients empoisonnés à la chloroquine ont déjà été hospitalisés. Dans le marché informel du médicament Keur Serigne Bi à Dakar, des commerçants vendent de la chloroquine comme traitement contre le coronavirus pour un prix plus élevé que d'habitude

# Antiviraux : Remdesivir, Favipiravir

## Remdesivir

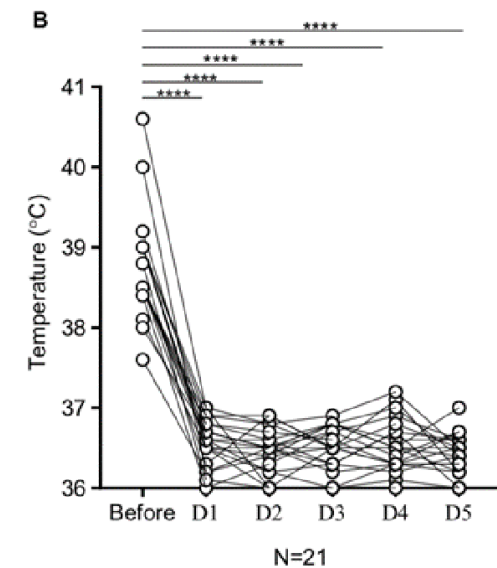
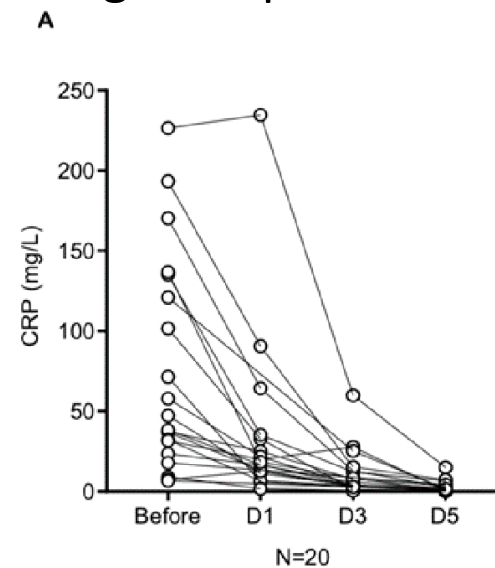
- Inhibiteur de la polymerase ARN
- Activité in vitro : Ebola, MERS, SARS et SARS-CoV-2  
Sheaban, T Nat Commun, 2020; Wang, M, Cell Res 2020
- Inferieur aux bNabs pour Ebola  
Mulangu, S NEJM, 2020
- Nombreux essais en cours

## Favipiravir

- Inhibiteur de la polymerase ARN
- Approuvé pour le traitement de la grippe au Japon
- Activité in vitro contre le SARS-CoV-2
- Etude pilote non randomisé : FPV vs LPV : élimination plus rapide du virus
  - Cai, Bioengineering 2020
- Nombreux essais en cours

# Immuno-modulateurs

- Orage de cytokine avec niveau élevés d'IL-6
- Etude pilote de tocilizumab : anti-IL-6 a montré une réduction de la CRP et fièvre (Siddiqi, HK Heart Lung Transplant 2020)
- Plusieurs études en cours
  - Tocilizumab
  - Sarilumab
  - Zitivekumab



# Essai Discovery, essai européen REACTing

- PI : B. Lina, F. Ader, Lyon
- Essai adaptatif, N=3200 patients
- L'essai DISCOVERY démarre avec cinq modalités de traitement :
  - soins standards
  - soins standards plus remdesivir : anti-viral (Ebola)
  - soins standards plus lopinavir et ritonavir (anti-rétroviral)
  - soins standards plus lopinavir, ritonavir et interféron beta (anti-rétroviral et anti-inflammatoire)
  - soins standards plus hydroxy-chloroquine.
- Essai ouvert randomisé
- L'analyse de l'efficacité et de la sécurité du traitement sera évaluée 15 jours après l'inclusion de chaque patient.

# Essai Discovery, Essai Solidarity (OMS)

- Discovery, conduit chez patients hospitalisés
  - Antiviraux fournis gratuitement par les labos
  - Chez patients en hospitalisation
  - 8/4/2020 : 25 centres ouverts depuis le 22/3
  - 530 patients / 800 attendus en France
    - 4 bras de traitement compares au SdS par randomisation
    - Moment de l'évaluation : J15
  - Résultats attendus fin avril : efficacité
- Solidarity
  - Dès le diagnostic fait

# Inhibiteurs

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine and récepteur de l'angiotensine II
- Pourrait potentialiser l'entrée du SARS-CoV-2
- A étudier
- Etudes planifiées

# Améliorer la réponse immunitaire

- Principe : transfusion de plasma de convalescents.
  - transfert d'immunité passive entre un malade qui a guéri de l'infection et qui est porteur d'anticorps neutralisants à des patients qui sont actuellement malades et qui n'ont pas encore fabriqués assez d'anticorps pour combattre le virus.
- Essai chinois : 10 patients avec atténuation à J3 des symptômes  
Duan, K, Proc Natl Acad Sci U S A. 2020.
- Essai français en cours : COVIPlasm
  - EFS, AP-HP, Inserm, a débuté en France début avril 2020.
  - 60 patients dans un état sévère
  - Résultats fin avril 2020Tiberghien, Vox Sang 2020



# Purification du sang?



- Nouvelle hypothèse?
  - Le virus attaque l'hémoglobine dans les globules rouges, la rendant incapable de transporter l'oxygène.
  - Effet systémique et non respiratoire
  - Pourrait expliquer l'effet de l'hydroxychloroquine
    - Lui et al, BMJ pre-print, 2020
- Le 10/4/2020 : La FDA autorise un appareil de purification du sang pour traiter le COVID-19

# Défis pour conduire les essais cliniques

- Nous avons cruellement besoin d'un traitement efficace pour covid-19, mais surtout d'essais contrôlés randomisés et correctement conduits
- Moment ?
  - Meilleur bénéfice si administration précoce
- Critère de jugement : élimination virale pas forcément corrélée à l'amélioration clinique
- Combinaison médicament antiviral et anti-inflammatoire peut avoir un bénéfice potentialisé

# Prophylaxie post-exposition

- Intérêt pour les soignants et les sujets contacts de COVID-19
- HQ : per os, accessible,
- Critère de jugement
  - Prévention du COVID-19?
  - Prévention du SARS-CoV-2?

# Recherche vaccinale

- Délai minimum de 12 à 18 mois
- Essais en cours :
  - Virus inactivés : Agents pathogènes inactivés
    - Chine : essais chez l'homme en cours pour 3 candidats vaccins inactivés
    - USA : 2 essais
  - Virus atténués
    - Virus vaccinaux de la rougeole, qui expriment des antigènes additionnels et en l'occurrence des antigènes du SARS-CoV-2.
    - France : Institut Pasteur



# Mauvaise communication : l'effet toxique des rumeurs



**Didier Drogba** @didierdrogba · 2 avr.

It is totally inconceivable we keep on cautioning this.  
Africa isn't a testing lab.  
I would like to vividly denounce those demeaning, false and most of all deeply racist words.

Helps us save Africa with the current ongoing Covid 19 and flatten the curve.



1,7 k

20,4 k

37,2 k



# Le SRARS-Cov2 : un virus universel plein de surprises

Pour l'instant, à l'exception des mesures de soutien, «impossible à traiter»

Mobilisation internationale : course contre la montre solidaire



Globally, as of 2:00am CEST, 14 April 2020, there have been 1,848,439 confirmed cases of



## Coronavirus Updates: Trump Halts U.S. Funding of World Health Organization

New York deaths spike as the state releases a revised count, and California explores steps toward reopening. Trump announces his “opening the country” council.

New York Times

Published April 14, 2020