

Recherche Clinique COVID-19

Le points sur les traitements et vaccins

Séminaire d'unité 1027, 16/4/2020

Valériane Leroy

Sphère, Inserm 1027, Toulouse

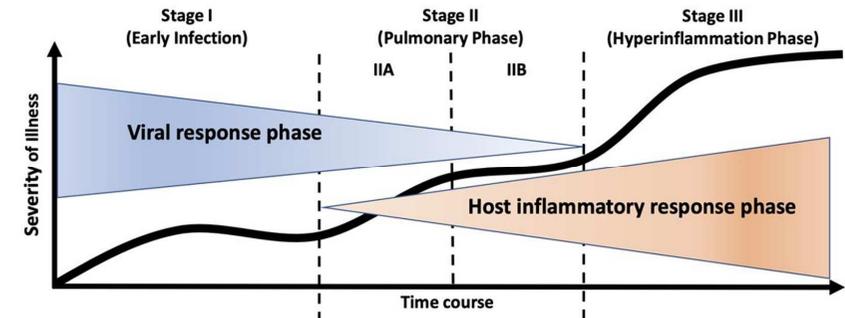


La recherche clinique fait partie de la riposte en période épidémique

- 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^{ème} 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

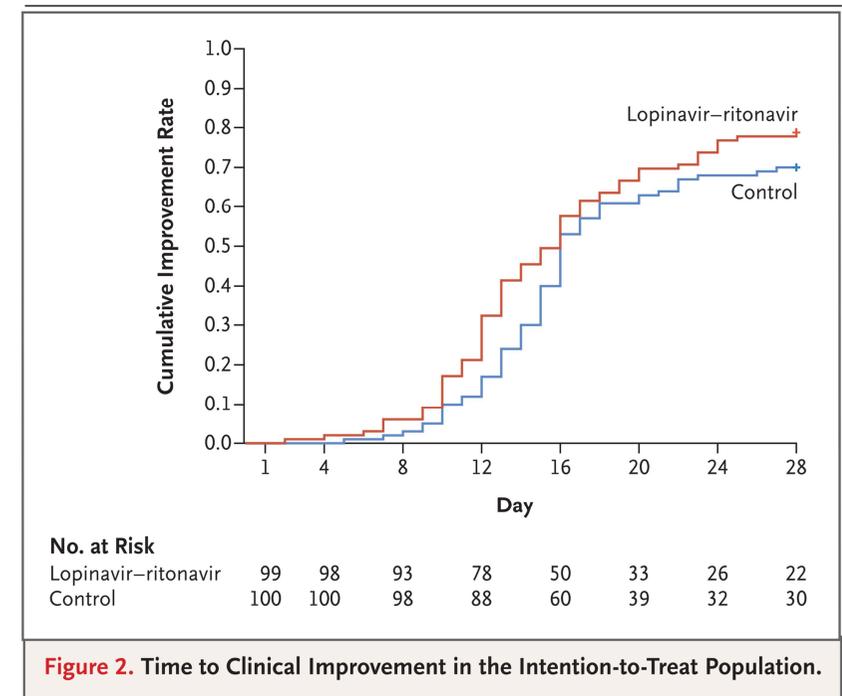


Options

- 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

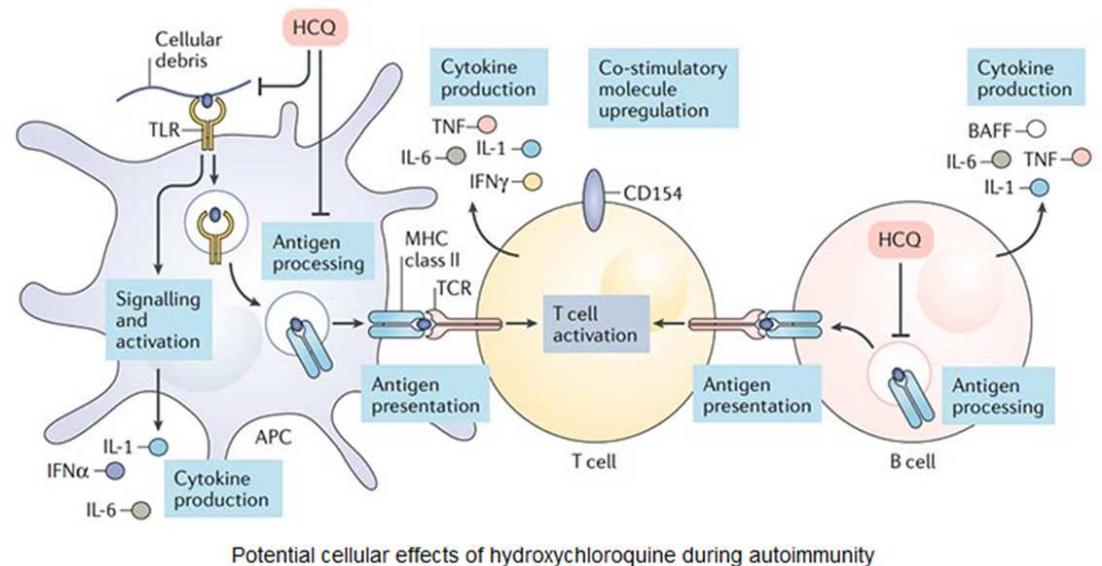
Antiviraux : Lopinavir/ritonavir

- 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

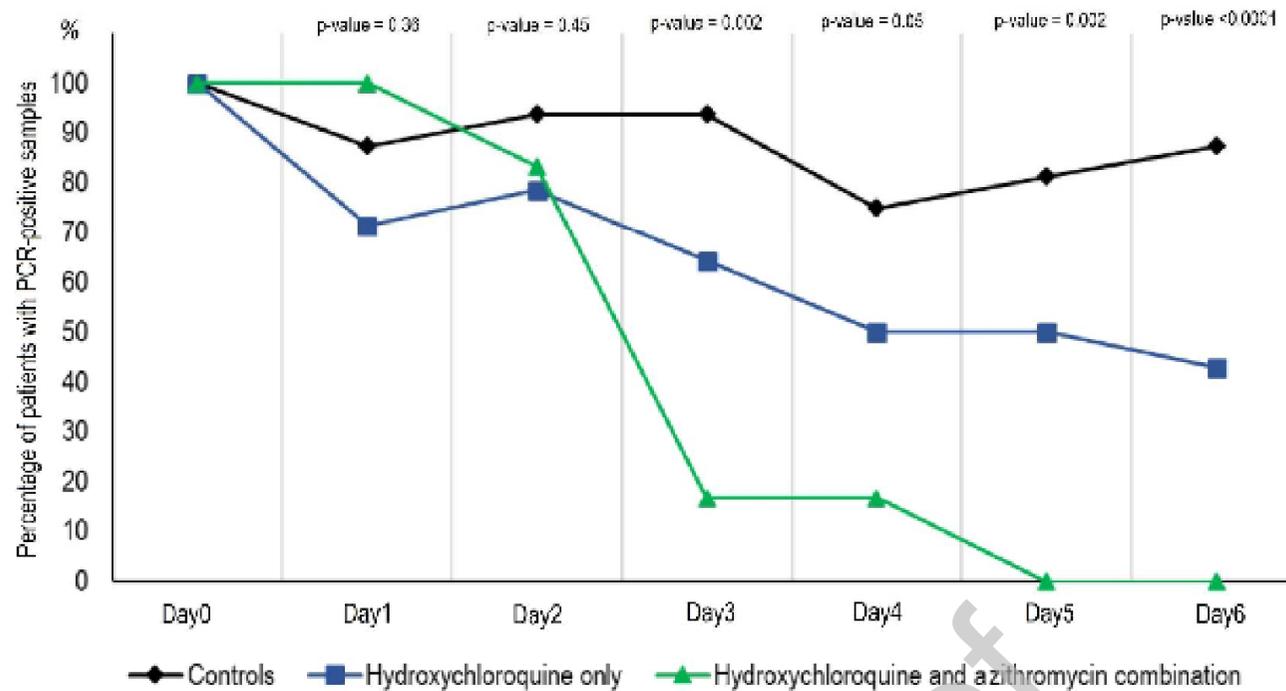


Hydroxychloroquine (HQ) : l'essai « Raoult »

- 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

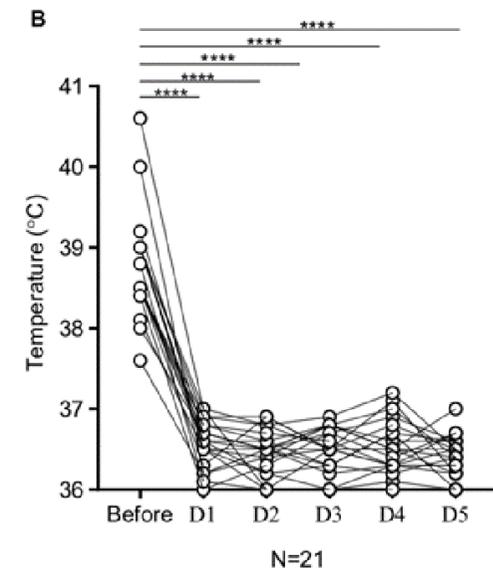
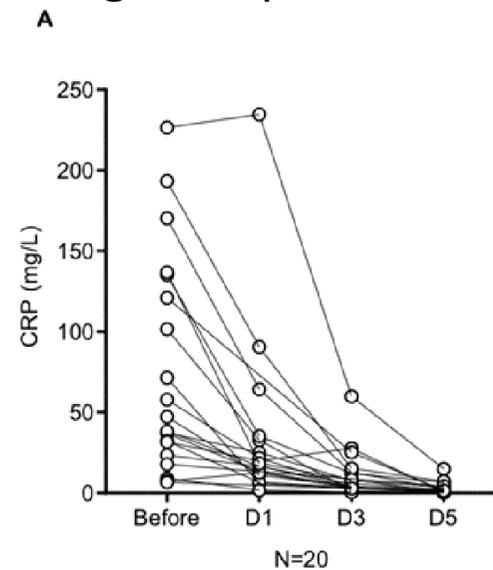
- Inhibiteur de la polymerase ARN
- Activité in vitro : Ebola, MERS, SARS et SARS-CoV-2
Sheaban, T Nat Commun, 2020; Wang, M, Cell Res 2020
- Inferieur aux bNabs pour Ebola
Mulangu, S NEJM, 2020
- Nombreux essais en cours

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