



REVUE GÉNÉRALE

## COVID-19 : LES THERAPEUTIQUES

**Yousra Kherabi<sup>1</sup>, François-Xavier Lescure<sup>1,2</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>1,2</sup>, Nathan Peiffer-Smadja<sup>1,2,3\*</sup>**

<sup>1</sup> Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat – Claude Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

<sup>2</sup> INSERM, IAME, UMR 1137, F-75018 Paris, France; Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75018 Paris, France

<sup>3</sup> NIHR Health Protection Research Unit in Healthcare Associated Infection and Antimicrobial Resistance at Imperial College London, Hammersmith Campus, Du Cane Road, London, UK

Reçu le 7 décembre 2020 ; accepté le 22 janvier 2021

Mis en ligne sur le site infectiologie.com le 22 janvier 2021

### MOTS CLÉS

SARS-CoV-2 ;  
COVID-19 ;  
Thérapeutique ;  
Antiviraux ;  
Anti-inflammatoires ;

### Résumé

Les thérapeutiques en cours d'évaluation pour la COVID-19 interviennent à différents stades de la maladie. Alors que la prophylaxie à large échelle en population générale va désormais faire appel à la vaccination, des molécules antivirales sont en cours d'évaluation pour la prophylaxie post-exposition, dont les anticorps monoclonaux, notamment chez les patients à haut risque d'évolution vers une forme sévère de COVID-19. La phase précoce de la maladie, symptomatique ou non, pourrait bénéficier d'une stimulation de l'immunité antivirale naturelle comme les interférons de type 1 ou de l'administration de traitements antiviraux. À une phase plus avancée de la maladie, la corticothérapie a montré un bénéfice sur la mortalité chez des patients nécessitant un support en oxygène en hospitalisation conventionnelle ou en réanimation. Malgré de nombreux échecs de traitements antiviraux, des molécules antivirales sont encore en cours d'évaluation ainsi que des thérapies ciblées anti-inflammatoires.

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [nathan.peiffer-smadja@aphp.fr](mailto:nathan.peiffer-smadja@aphp.fr)

## Introduction

La COVID-19, maladie résultant de l'infection par le virus SARS-CoV-2, a été décrite pour la première fois à la fin du mois de décembre 2019 en Chine, dans la province de Wuhan. Le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré la maladie pandémie et la COVID-19 est, fin 2020, responsable de plus d'un million de décès à travers le monde. (1) Au cours des derniers mois, plus de 240 000 articles ont été publiés, plus de 7000 essais cliniques ont été enregistrés et des données recueillies auprès de milliers de patients ont été étudiées. (2) Ce dynamisme inédit dans la recherche internationale a permis de mettre au jour, moins d'un an après le début de la pandémie, plusieurs vaccins spécifiques contre le virus, afin de protéger la population générale de la maladie. En outre, les recherches et travaux cliniques ont permis de mieux comprendre la maladie et ses différentes phases, et de proposer de nombreux candidats thérapeutiques aux personnes infectées par le virus.

L'objectif de cette revue est de synthétiser l'état des connaissances sur l'efficacité des traitements selon les stades de la maladie. La prise en charge médicamenteuse de la COVID-19 peut, en effet, être schématiquement divisée en 3 phases. Les thérapeutiques testées au cours de ces derniers mois se positionnent dès la phase de prophylaxie post-exposition, premier temps de la prise en charge qui consiste en une prévention de l'infection par le SARS-CoV-2 après contact avec le virus, notamment chez les sujets à haut risque d'évolution vers une forme sévère. Puis vient la phase précoce de la maladie, asymptomatique ou symptomatique, en général prise en charge dans un contexte ambulatoire, suivie éventuellement par une phase plus tardive, où les patients sont pris en charge à l'hôpital dans un service conventionnel ou dans un service de réanimation.

La figure 1 résume les pistes en cours d'évaluation sur les différentes thérapeutiques selon les phases de la maladie.

## La phase de prophylaxie

La stratégie prophylactique consiste à prévenir l'infection par le SARS-CoV-2. Elle cible la population générale et prioritairement les patients à risque de forme grave du fait de leurs comorbidités ainsi que les professionnels de santé très exposés. La vaccination ne sera pas détaillée dans cette revue.

### Prévention de la COVID-19 en population générale

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié début décembre 2020 ses recommandations préliminaires sur la stratégie de vaccination en cinq phases de priorisation. Les personnes fragiles et le personnel soignant seront vaccinés prioritairement, et, à terme, la vaccination sera proposée à toute la population avec un objectif de vacciner le plus grand nombre. (3)

### Prophylaxie « pré-exposition » chez les professionnels de santé

Avant l'avènement actuel des vaccins spécifiques contre le SARS-CoV-2, plusieurs essais cliniques de prophylaxie « pré-exposition » ont été menés chez les sujets à haut risque d'infection comme les professionnels de santé exposés au SARS-CoV-2, qu'il faut particulièrement cibler. (4) Par exemple, une douzaine d'essais cliniques sur le bénéfice de la vaccination par le BCG chez les personnels médicaux et paramédicaux sont en cours, dont l'essai multicentrique international BRACE incluant plus de 10 000 participants (NCT04327206). Avec le développement de plusieurs vaccins efficaces fin 2020, ces stratégies ne trouveront probablement pas de place dans l'arsenal prophylactique contre la COVID-19.

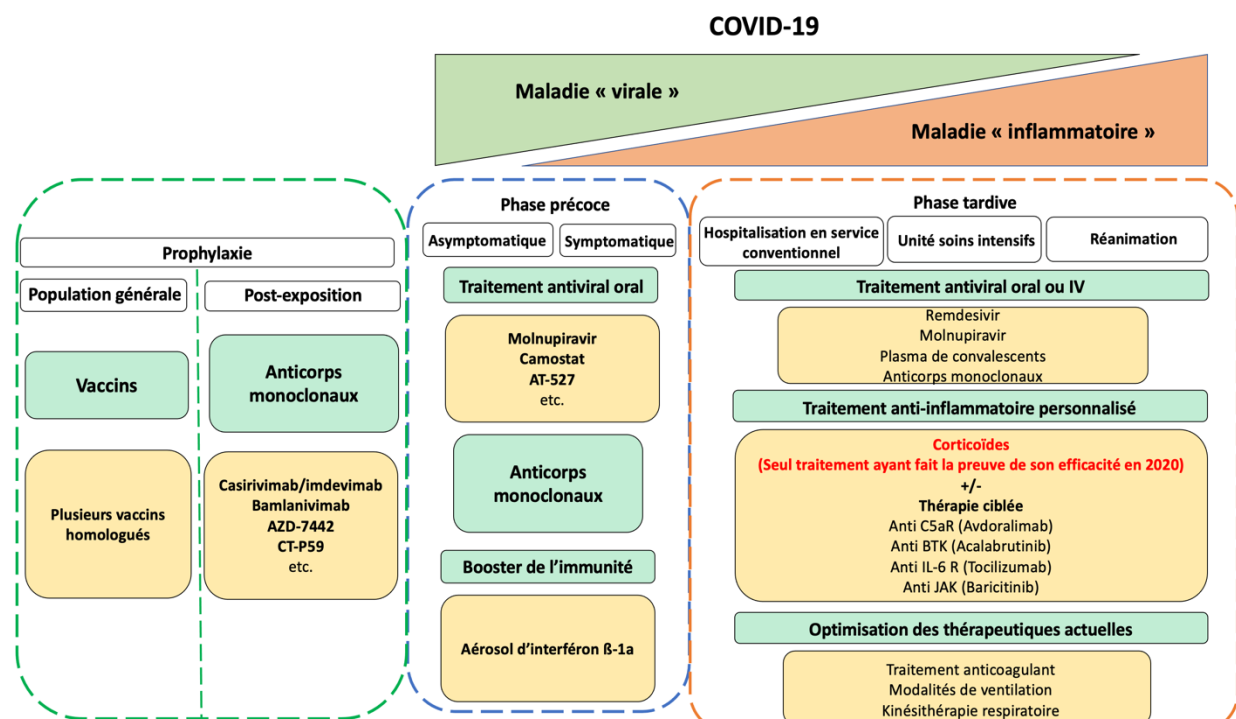


Figure 1. Pistes pour la prise en charge de la COVID-19 en 2021

### Prophylaxie post-exposition chez les sujets à haut risque de forme sévère

Un des enjeux majeurs pour le traitement mais aussi pour le contrôle de l'épidémie est de pouvoir prévenir l'infection ou la maladie chez des patients exposés au SARS-CoV-2, c'est-à-dire chez les « cas-contacts ». Afin d'avoir une balance bénéfico-risque acceptable, ce traitement devra cibler les cas-contacts à haut risque de développer une forme sévère, c'est-à-dire les patients âgés, comorbides ou immunodéprimés.

Un des traitements les plus efficaces à ce stade serait potentiellement des anticorps monoclonaux, et probablement un « cocktail » de deux anticorps monoclonaux, afin de prévenir l'échappement viral. Différents anticorps sont en cours d'évaluation en prophylaxie post-exposition mais aucun essai clinique chez l'homme n'a été publié :

- casirivimab/imdevimab (ex REGN-COV2) efficace dans des modèles animaux (5), et actuellement testé dans la prophylaxie des cas-contacts dans l'essai NCT04452318
- bamlanivimab évalué dans l'essai NCT04497987 sur une population à haut risque d'être exposée
- AZD-7442 (AstraZeneca), en cours d'essai dans la prophylaxie post-exposition (NCT04625972)
- CT-P59 (Celltrion), avec un essai annoncé par communiqué de presse (6)

Le rôle potentiel des vaccins pourra peut-être aussi être étudié à cette phase de prophylaxie post-exposition.

A noter, en prophylaxie post-exposition, un essai randomisé contrôlé réalisé au Canada et aux États-Unis chez 821 participants n'a trouvé aucun effet de l'hydroxychloroquine après une exposition au SARS-CoV-2. (7) Par ailleurs, les auteurs ont noté une fréquence des effets indésirables plus importante avec l'hydroxychloroquine. Cela a été confirmé par un autre essai randomisé contrôlé réalisé à Barcelone qui n'a trouvé aucun effet de l'hydroxychloroquine en prévention sur un total de plus de 2300 participants (Tableau 3). (8)

### Prise en charge ambulatoire à la phase précoce

Le groupe des patients pris en charge uniquement en ambulatoire rassemble plus de 95% des patients atteints de la COVID-19. (9) Les patients qui souffrent d'une maladie bénigne ne justifient pas de soins à l'hôpital. Le standard de prise en charge pour ces patients, à l'heure actuelle, repose sur une prise en charge symptomatique, une information précise sur les signes devant amener à consulter en urgence et un suivi médical afin de détecter des symptômes qui nécessiteraient une hospitalisation.

L'enjeu de la prise en charge à cette phase de la maladie est donc de proposer un traitement permettant de prévenir l'évolution vers une forme grave, notamment chez certains patients à haut risque de forme sévère (âge avancé, maladies chroniques sévères comme insuffisance rénale chronique sévère, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque, etc.).

Dans cette optique de prévention de formes potentiellement secondairement sévères, la prise en charge ambulatoire peut s'appuyer principalement sur 2 stratégies : stimuler l'immunité antivirale naturelle et/ou détruire le virus par une molécule à action directement antivirale.

On sait désormais que chez certains patients ayant une COVID-19 sévère, la réponse d'interféron de type I est fortement altérée notamment par une diminution d'interféron- $\beta$  et une faible production et activité d'interféron- $\alpha$ , associée à une réponse inflammatoire exacerbée. (10) Cependant, l'essai Solidarity mené par l'OMS n'a pas montré de différence en terme de mortalité entre plus de 2000 patients recevant de l'interféron- $\beta$ 1a par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée et le bras standard de soins chez des patients hospitalisés, à des stades avancés de la maladie. (12)

Il reste toutefois l'espoir d'un traitement précoce par interféron en aérosols qui pourrait garantir des doses importantes d'interféron au niveau pulmonaire, où la réponse immunitaire est la plus importante pour contrôler la maladie, tout en garantissant une bonne tolérance du traitement avec peu d'effets indésirables. En effet, dans un essai contrôlé randomisé britannique où 48 patients ont reçu des aérosols d'interféron- $\beta$ 1a et 50 patients ont reçu un placebo, l'amélioration clinique a été significativement plus fréquente chez les patients recevant des aérosols d'interféron- $\beta$ 1a pendant 15 à 16 jours comparé au placebo (Odds Ratio (OR) à 2,32; intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95</sub>) de 1,07 à 5,04). (11) Ces résultats reposent toutefois sur un faible nombre de patients et seront confirmés ou infirmés par un essai randomisé contrôlé qui est actuellement en cours. D'autres équipes évaluent des corticoïdes inhalés à la phase précoce, dans une approche plutôt anti-inflammatoire.

Il est également possible qu'une molécule antivirale par voie orale montre une efficacité en phase précoce. Dans ce cas, c'est à la phase initiale de la maladie et notamment au plus proche du diagnostic, dans un contexte ambulatoire, que l'efficacité de cette molécule pourrait être la plus importante, à l'instar de l'oseltamivir dans le traitement de la grippe. Il n'est actuellement pas possible de prédire quelle molécule parmi les nombreuses en cours d'évaluation (par exemple molnupiravir, camostat ou AT-527) présentera une efficacité et sera validée. Le molnupiravir ou EIDD-2801 a montré récemment son efficacité chez le furet pour diminuer la charge virale. (13) Cette molécule est actuellement en évaluation chez l'homme dans des essais cliniques de phase 2 chez les patients à des stades modérés de la maladie (NCT04575584 et NCT04405739). COVERAGE, un essai clinique français en cours de recrutement, évalue, entre autres, l'efficacité antivirale du telmisartan en termes de réduction du risque d'hospitalisation ou de mortalité, chez les patients de plus de 65 ans pris en charge en ambulatoire (NCT04356495).

Les anticorps monoclonaux, abordés plus haut, seraient potentiellement une autre possibilité à la phase initiale en l'absence de traitement antiviral oral efficace; ils présentent cependant l'inconvénient d'être administrés par voie IV ou intramusculaire même si, compte tenu de leur demi-vie longue, une seule injection suffit. REGN-COV2 a reçu fin novembre une autorisation d'utilisation en urgence de la Food and Drug Administration pour les patients avec COVID-19 bénigne ou modérée à haut risque de progression vers une forme sévère. Cette autorisation fait suite à un essai clinique randomisé de phase 3 publié dans le NEJM qui a inclus 275 patients non-hospitalisés, sans oxygène, infectés par le SARS-CoV-2 et a trouvé une diminution plus rapide de la charge virale dans le groupe traité par REGN-COV-2 et une différence non significative de recours à une visite médicale pour COVID-19 (3% vs 6%). (14)

L'anticorps monoclonal LY-CoV555 (bamlanivimab), anticorps neutralisant directement dirigé contre la protéine Spike permettant l'entrée du virus dans la cellule hôte a montré, sur une analyse intermédiaire publiée, qu'il permettait de réduire la charge virale de 0,53 log ( $IC_{95}$  [-0,95 ; -0,08]), comparé au placebo, au onzième jour, chez les personnes infectées. (15) Au 29<sup>ème</sup> jour de prise en charge, le pourcentage de patients hospitalisés avec COVID-19 était de 1,6% dans le groupe LY-CoV555 et de 6,3% dans le groupe placebo. Cependant, de façon surprenante, seule la dose intermédiaire de bamlanivimab était efficace dans cet essai alors que la dose inférieure et la dose supérieure ne retrouvaient pas d'efficacité. Les résultats des essais sur les autres anticorps monoclonaux sont toujours en attente de publication.

Dans cette population de patients ambulatoires, les autres traitements antiviraux et notamment l'hydroxychloroquine n'ont pas montré d'efficacité dans la réduction de la sévérité des symptômes, par exemple dans un essai randomisé multicentrique aux États-Unis et au Canada (Tableau 3). (16)

### Prise en charge hospitalière des formes sévères et critiques

Moins de 3% des patients infectés par le virus SARS-CoV-2 sont hospitalisés, et 15 à 25% des patients hospitalisés passent en réanimation. (9) La très grande majorité de ces patients nécessitent un support en oxygène. La gestion du mode de ventilation et des différentes techniques associées est particulièrement importante mais encore peu explorée par des essais randomisés. Nous pouvons citer l'essai randomisé COVIDICUS, encore en cours, qui devrait apporter des premiers éléments de réponse sur la place de l'oxygénothérapie haut débit (Optiflow) ou de la ventilation non invasive. Ce sujet ne sera pas détaillé spécifiquement dans cette revue. La surveillance doit être rapprochée afin d'adapter le support ventilatoire aux besoins du malade qui peuvent évoluer très rapidement.

La prise en charge hospitalière à ce stade s'appuie principalement sur 2 stratégies éventuellement associées : diminuer la réplication virale et empêcher une réponse inflammatoire exacerbée.

Les corticoïdes sont le seul traitement à l'heure actuelle à avoir démontré un bénéfice sur la mortalité chez les patients nécessitant un support en oxygène. Dans l'essai contrôlé randomisé britannique Recovery testant la dexaméthasone (6mg/j IV ou per os) chez 482 patients contre le standard de soins chez 1110 patients hospitalisés, la mortalité à 28 jours était significativement plus faible dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe contrôle, avec respectivement 22,9% et 25,7% de mortalité (avec un rapport des taux à 0,83;  $IC_{95}$  [0,75-0,93]), soit une réduction relative de la mortalité de près de 17%. Ce bénéfice était cependant observé uniquement chez les patients oxygénoréquérants, qu'ils soient ventilés mécaniquement ou sous oxygénothérapie simple. (17)

Six autres essais randomisés évaluant les corticostéroïdes (dexaméthasone, hydrocortisone, ou méthylprednisolone) dans la COVID-19 ont depuis fait l'objet de publications, avec une méta-analyse combinant les données de ces essais confirmant notamment une réduction de la mortalité dans les bras dexaméthasone comparés aux standards de soins, avec ou sans placebo (OR à 0,64;  $IC_{95}$  [0,50-0,82]) (Tableau 1). (18) Si la corticothérapie est ainsi devenue un pilier de l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19, en service conventionnel comme en réanimation, il reste néanmoins plusieurs inconnues quant à sa gestion optimale dans la prise en charge de cette infection. En effet, la balance bénéfique/risque des corticoïdes n'est pas clairement établie dans certaines situations, notamment chez le sujet âgé de plus de 70 ans ou encore chez le sujet non ou peu oxygénoréquérant, comme en témoignent les analyses en sous-groupe de l'étude Recovery. De plus, les modalités de prescription de la corticothérapie reposent actuellement sur les essais publiés, avec, par exemple, une dose universelle de 6mg/j de dexaméthasone (dont on ne sait pas à l'heure actuelle si elle est optimale pour les sujets de poids extrêmes) poursuivie pendant 10 jours, avec un arrêt brutal de la corticothérapie pouvant entraîner des réactions dites « de rebond ». Plusieurs études sont en cours pour répondre à ces questions, dont une étude observationnelle française et luxembourgeoise des groupes COCORICO et COCLICO, menée sur 891 patients, dans laquelle aucune association n'a été retrouvée entre l'utilisation de corticostéroïdes et l'intubation ou le décès dans la population de patients âgés de 18 à 80 ans hospitalisés dans des unités de soins non intensifs. Cependant, le traitement a été associé à une réduction du risque d'intubation ou de décès dans le sous-groupe des patients avec  $\geq 3$  L / min d'oxygène ou avec un taux de protéine C-réactive (CRP)  $\geq 100$  mg / L. (19)

Des traitements antiviraux sont évalués pour la prise en charge thérapeutique hospitalière. Le remdesivir, inhibiteur de l'ARN-polymérase virale, a montré dans ACTT-1, un essai clinique du National Institute of Health (NIH) incluant plus de 1000 malades répartis en bras remdesivir ou bras placebo, un temps de guérison médian de 10 jours dans le bras remdesivir ( $IC_{95}$  [9-11]), par rapport à 15 jours ( $IC_{95}$  [13-18]) dans le bras placebo, avec un rapport des taux de guérison à 1,29 en faveur du bras remdesivir ( $IC_{95}$  [1,12-1,49]) mais sans avoir d'impact sur la mortalité des patients. (20) Ces résultats ne vont pas dans le sens de l'analyse intermédiaire de l'essai international Solidarity/Discovery, mené par l'OMS, dans laquelle le remdesivir ne montre pas d'efficacité sur la durée d'hospitalisation ni sur le passage en ventilation mécanique. (12,21) Quatre essais cliniques évaluant l'efficacité du remdesivir ont été publiés à ce jour : ACTT-1, Solidarity et 2 autres essais incluant un plus faible nombre de malades (Tableau 2). Aucun de ces essais n'a individuellement montré une efficacité du remdesivir sur la mortalité, de même que la combinaison des données de ces 4 essais, avec un risque relatif de décès dans le bras remdesivir contre bras témoin à 0,91 ( $IC_{95}$  [0,79-1,05]). (12) Cependant, dans l'analyse en sous-groupe des ACTT-1, il semble que le remdesivir soit surtout efficace chez les malades de salle, peu oxygénoréquérants, sous-groupe non individualisé dans les analyses de l'essai Solidarity.

D'autres essais sur l'effet du remdesivir chez les malades peu oxygénoréquérants, dont Discovery, permettront de confirmer ou d'infirmer les conclusions de ACTT-1 et de décider de sa place potentielle dans l'arsenal thérapeutique. D'autres stratégies évaluent le remdesivir en association avec des modificateurs de la réponse immunitaire, notamment un essai du NIH testant l'association du remdesivir au baricitinib, inhibiteur de Janus kinase (JAK). Dans cet essai incluant plus de 1000 malades, les patients recevant la bithérapie remdesivir+baricitinib avaient un délai médian de récupération de 7 jours par rapport à 8 jours dans le groupe remdesivir seul (rapport des taux de récupération à 1,16 ; IC<sub>95</sub> [1,01-1,32]), et une probabilité d'amélioration clinique 30% plus élevée au 15<sup>ème</sup> jour (OR à 1,3 ; IC<sub>95</sub> [1,01-1,6]). (22)

Chez des patients hospitalisés avec une forme sévère ou critique de la maladie, au moins 4 essais randomisés contrôlés n'ont pas trouvé d'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir: l'essai Discovery en France qui a arrêté ce bras thérapeutique, l'essai Solidarity, l'essai Recovery (23) et un essai conduit en Chine.(24) L'essai Discovery en France a également permis de montrer un signal de toxicité avec des insuffisances rénales aiguës qui seraient plus fréquentes chez les patients traités par lopinavir/ritonavir que dans le groupe standard de soins.(25)

Chez les patients hospitalisés avec une forme modérée de COVID-19, un essai contrôlé randomisé brésilien mené sur plus de 660 patients n'a pas montré de bénéfice clinique à l'hydroxychloroquine seule, ni associée à l'azithromycine. (26) Chez des patients hospitalisés avec des formes sévères ou critiques de la maladie, 3 essais randomisés contrôlés de grande taille ont communiqué des résultats qui ne retrouvaient aucune efficacité de l'hydroxychloroquine : ce sont les essais Discovery (25), Solidarity (12) et Recovery (27) déjà mentionnés précédemment. Une méta-analyse reprenant ces éléments de la littérature montre que l'association hydroxychloroquine + azithromycine pour la COVID-19 semblerait finalement augmenter la mortalité des patients (Tableau 3). (28)

La place du plasma de patients guéris (plasma de convalescents) n'est pas encore bien établie. Des données de sécurité ont été colligées chez plus de 5000 patients et objectivent une bonne tolérance de cette stratégie (29). COVIPLASM, un essai français niché dans la cohorte CORIMUNO-19, est en cours de recrutement (NCT04345991). Un essai clinique indien dans lequel 227 patients hospitalisés recevaient du plasma de convalescents n'a pas permis de démontrer une différence significative en termes de réduction mortalité, ni de réduction du risque de passage à la forme sévère à 28 jours de prise en charge. (30) Ces résultats sont corroborés par les données d'un essai clinique argentin dans lequel 228 malades atteints de pneumonie sévère recevaient du plasma de convalescents, sans différence significative sur l'amélioration clinique ni la mortalité. (31). Néanmoins, le plasma de convalescents a probablement un intérêt chez les patients avec un déficit immunitaire humoral comme l'a montré un article récent chez 17 patients.(32)

Outre le traitement par corticoïdes, les traitements anti-inflammatoires ciblés, s'ils démontrent une efficacité, pourraient être administrés aux patients hospitalisés en plus de la corticothérapie ou si mauvaise réponse à celle-ci. Parmi les premiers candidats proposés, le tocilizumab, anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine 6, a été étudié dans plusieurs essais cliniques. Un essai contrôlé randomisé italien incluant 60 malades non ventilés mécaniquement dans le bras tocilizumab n'a pas montré de différence significative en termes d'évolution clinique. (33) Dans l'essai français CORIMUNO incluant 64 malades, sévères également, dans le bras tocilizumab, la proportion de patients ayant nécessité une ventilation non invasive, une intubation ou décédés au 14<sup>ème</sup> jour était de 36 % dans le groupe standard de soins et de 24 % avec le tocilizumab, soit une réduction relative de 33%, non significative (Hazard Ratio (HR) avec intervalle de crédibilité à 90% allant de 0,30 à 1,09)). Aucune différence de mortalité à 28 jours n'a été constatée entre les deux bras (11,1% et 11,9% respectivement). (34) Chez les malades avec COVID-19 critique, une cohorte américaine analysant les données de 3924 malades trouve 28,9% de décès chez les patients traités précocement par tocilizumab (i.e. dans les 2 premiers jours suivant leur admission en soins intensifs) contre 40,6% chez ceux non traités par tocilizumab. Dans l'analyse principale, lors d'un suivi médian de 27 jours, les patients traités par tocilizumab avaient un risque de décès plus faible que ceux traités par tocilizumab (HR à 0,71; IC<sub>95</sub> [0,56-0,92]. La mortalité estimée à 30 jours était de 27,5% (IC<sub>95</sub> [21,2%-33,8%]) chez les patients traités par tocilizumab et de 37,1% (IC<sub>95</sub> [35,5%-38,7%]) chez les patients non traités par tocilizumab (réduction absolue du risque de 9,6%; IC<sub>95</sub> [3,1%-16,0%]). (35) Ces résultats issus d'une étude de cohorte doivent être confirmés par un essai contrôlé dans cette population de malades critiques, chez qui la COVID-19 est avant tout une maladie inflammatoire. Par ailleurs, la dexaméthasone étant devenue un traitement de référence, et devant les questions sur un possible bénéfice de l'association corticoïdes et tocilizumab chez les patients pris en charge dans les secteurs conventionnels d'hospitalisation dans l'analyse en sous-groupe, un essai « CORIMUNO-TOCIDEX » (avec une comparaison entre un bras avec dexaméthasone et un bras testant l'association tocilizumab et dexaméthasone) a d'ores et déjà débuté dans plusieurs centres français.

Le sarilumab, molécule anti-inflammatoire qui bloque l'action des récepteurs de l'interleukine 6 a été testée dans un essai clinique industriel (Sanofi/Regeneron) aux États-Unis. Dans un communiqué de presse, les firmes ont annoncé l'arrêt de l'essai du fait de l'absence d'efficacité retrouvée et d'effets indésirables sévères plus fréquents chez les patients traités par sarilumab. (36) Un essai évaluant l'acalabrutinib, traitement ciblant la voie de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), n'a également pas retrouvé d'efficacité. (37)

Il existe d'autres traitements anti-inflammatoires prometteurs tels que l'avidoralimab, anticorps monoclonal visant le système du complément (anti-C5aR), identifié comme une cible thérapeutique intéressante par une équipe française (38) ou encore le baricitinib, évoqué plus haut. La place exacte de ces traitements et leur association ou non avec les corticoïdes reste à déterminer.

Associé à ces mesures, une anticoagulation par héparine est recommandée et permet de diminuer le risque de maladie thrombo-embolique veineuse, dont le risque est accru chez les patients atteints de la COVID-19. S'il existe plusieurs recommandations pratiques de plusieurs sociétés savantes, aucun essai permettant d'établir rigoureusement les doses d'anticoagulation optimales n'a encore été publié mais plusieurs essais sont en cours, notamment l'essai français COVI-DOSE (NCT04373707) ou encore l'essai américain ACTIV-4 (NCT04505774).

#### Pour le futur : d'autres voies thérapeutiques innovantes ?

Il est possible, à plus long terme, que certaines thérapeutiques innovantes et originales puissent émerger et se positionner à une ou plusieurs phases de la prise en charge de la COVID-19. Par exemple, des équipes suisses et néerlandaises travaillent sur une nouvelle classe de molécules appelée « DARPIn », à la structure proche des anticorps, qui peuvent se fixer sur la protéine Spike du SARS-CoV-2 et théoriquement empêcher l'entrée du virus dans la cellule cible.(39) Une technique de filtration sanguine visant à diminuer la circulation systémique de cytokines chez les patients sévères fait l'objet d'une étude pilote à Barcelone (NCT04361526). Par ailleurs, des thérapies par nano-anticorps pourraient cibler précisément certaines étapes nécessaires à la réplication et à l'invasion virale, et pourraient ainsi bloquer efficacement le cycle du virus. (40) En outre, des techniques d'ARN interférant, c'est-à-dire de fragments génétiques qui pourraient « leurrer » le virus et empêcher sa réplication sont étudiées par plusieurs équipes dans le monde. (41) Enfin, pour citer un dernier exemple, une thérapie issue de la technologie CRISPR/Cas9 (récemment primée par le prix Nobel de Chimie), pourrait interrompre la réplication virale au niveau des cellules pulmonaires et endiguer la progression de la maladie vers des formes sévères. (42)

#### ENCADRÉ 1 : 5 questions clés en 2021

- Quels traitements pour prévenir l'aggravation en post-exposition ou phase précoce chez les sujets à haut risque : anticorps monoclonaux, aérosols d'interféron  $\beta$ , antiviral oral ?
- Quel est le potentiel des anticorps monoclonaux chez les patients hospitalisés et leur activité sur les variants ?
- Quel intérêt à ajouter aux corticoïdes une thérapie anti-inflammatoire ciblée, laquelle et chez quels patients ?
- Quel protocole d'anticoagulation chez les patients COVID-19 : dose préventive usuelle, dose préventive dite renforcée ou anticoagulation curative ?
- Quelle stratégie de ventilation faut-il privilégier

#### ENCADRÉ 2 : La prise en charge des « COVID longs »

- **Pas de définition précise**
  - « COVID long » : terme utilisé pour décrire la maladie chez les personnes qui se sont soit rétablies de la COVID-19, mais qui signalent encore des effets persistants de l'infection ou bien qui présentent les symptômes habituels de COVID-19 sur une durée plus longue que celle habituellement décrite.
  - Physiopathologie mal comprise
- **Pas de traitement spécifique en 2021**
  - Probable importance de la réhabilitation : kinésithérapie, support psychologique etc. (mais pas de preuve scientifique à l'heure actuelle)
  - Importance d'initiatives de soutien : portail web du NHS, groupe facebook "Long Covid Support Group" etc.
- **A venir**
  - Grandes études de cohorte avec longue durée de suivi (par exemple, étude britannique en cours de recrutement PHOSP-COVID)
  - Recueil de données chez les patients pris en charge en ambulatoire
  - Évaluation de l'efficacité des différentes modalités de réhabilitation

#### 5 références majeures

- Le rapport préliminaire de l'étude RECOVERY sur l'effet de la dexaméthasone chez les patients atteints de COVID-19 et hospitalisés : Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2020 Oct 16]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
- Les résultats de l'essai ACTT-1 du NIH sur l'effet du remdesivir dans la COVID-19 : Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;
- Le protocole de l'essai français DisCoVerRy : Ader F. Protocol for the DisCoVerRy trial: multicentre, adaptive, randomised trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults. *BMJ Open*. 2020 Sep 1;10(9):e041437.
- Les résultats intermédiaires de l'essai de l'OMS, Solidarity : Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results | NEJM [Internet]. [cited 2020 Dec 4]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184>
- Les diaporamas COREB-REACTing : <https://www.coreb.infectiologie.com/fr/diaporamas.html>

## Références

- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- “2019-nCoV” OR ... Publication Year: 2020 in Publications - Dimensions [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: [https://app.dimensions.ai/discover/publication?search\\_text=%222019-nCoV%22%20OR%20%22COVID-19%22%20OR%20%22E2%80%9CSARS-CoV-2%22%20OR%20%22HCoV-2019%22%20OR%20%22hcov%22%20OR%20%22NCOVID-19%22%20OR%20%22severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20coronavirus%202%22%20OR%20%22severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20corona%20virus%202%22%20OR%20%22E2%80%9Ccoronavirus%20disease%202019%E2%80%9D%20OR%20\(\(%22coronavirus%22%20OR%20%22corona%20virus%22\)%20AND%20\(Wuhan%20OR%20China%20OR%20novel\)\)&search\\_type=kws&search\\_field=full\\_search&and\\_facet\\_year=2020&search\\_mode=content](https://app.dimensions.ai/discover/publication?search_text=%222019-nCoV%22%20OR%20%22COVID-19%22%20OR%20%22E2%80%9CSARS-CoV-2%22%20OR%20%22HCoV-2019%22%20OR%20%22hcov%22%20OR%20%22NCOVID-19%22%20OR%20%22severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20coronavirus%202%22%20OR%20%22severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20corona%20virus%202%22%20OR%20%22E2%80%9Ccoronavirus%20disease%202019%E2%80%9D%20OR%20((%22coronavirus%22%20OR%20%22corona%20virus%22)%20AND%20(Wuhan%20OR%20China%20OR%20novel))&search_type=kws&search_field=full_search&and_facet_year=2020&search_mode=content)
- HAS. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. 2020;58.
- Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat Rev Immunol*. 2020 Oct;20(10):583–4.
- Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* [Internet]. 2020 Oct 9 [cited 2020 Oct 21]; Available from: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/10/14/science.abe2402>
- Press Release | NEWS & PR [Internet]. [cited 2020 Dec 19]. Available from: [https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify\\_key=375&pagenumber=1&keyword=&keyword\\_type=](https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=375&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=)
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):517–25.
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 24;0(0):null.
- Salje H, Kiem CT, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020 Jul 10;369(6500):208–11.
- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Bouscier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718–24.
- Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2020 Dec 4];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30511-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30511-7/abstract)
- Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results | NEJM [Internet]. [cited 2020 Dec 4]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184>
- Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol* [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2020 Dec 16]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41564-020-00835-2>
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;0(0):null.
- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Oct 28 [cited 2020 Oct 30]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2029849>
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 Jul 16;173(8):623–31.
- Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2020 Oct 16]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
- The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330.
- Tran V-T, Mahévas M, Bani-Sadr F, Robineau O, Perpoint T, Perrodeau E, et al. Corticosteroids in patients hospitalised for COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2020 Dec 19]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X2030731X>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;
- Ader F. Protocol for the DisCoVeRY trial: multicentre, adaptive, randomised trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults. *BMJ Open*. 2020 Sep 1;10(9):e041437.
- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 11;0(0):null.
- Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Oct 5 [cited 2020 Oct 16];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32013-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32013-4/abstract)
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787–99.
- Discovery : Arrêt des inclusions dans deux groupes de traitements [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/>
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030–40.

28. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Aug 26;
29. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest*. 2020 Sep 1;130(9):4791–7.
30. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ [Internet]*. 2020 Oct 22 [cited 2020 Oct 30];371. Available from: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3939>
31. Simonovich VA, Pratz LDB, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 Nov 24 [cited 2020 Dec 4]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031304>
32. Hueso T, Poudroux C, Péré H, Beaumont A-L, Raillon L-A, Ader F, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020 Nov 12;136(20):2290–5.
33. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med [Internet]*. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 22]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772186>
34. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med [Internet]*. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 22]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772187>
35. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 20;
36. Sanofi: Communiqué de Presse, mardi 1 septembre 2020 [Internet]. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020-09-01-07-00-00>. [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2020-09-01-07-00-00-2086564>
37. Update on CALAVI Phase II trials for Calquence in patients hospitalised with respiratory symptoms of COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Dec 16]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/update-on-calavi-phase-ii-trials-for-calquence-in-patients-hospitalised-with-respiratory-symptoms-of-covid-19.html>
38. Carvelli J, Demaria O, Vély F, Batista L, Benmansour NC, Fares J, et al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. *Nature*. 2020 Jul 29;
39. Walser M, Rothenberger S, Hurdiss DL, Schlegel A, Calabro V, Fontaine S, et al. Highly potent anti-SARS-CoV-2 multi-DARPin therapeutic candidates. *bioRxiv*. 2020 Aug 26;2020.08.25.256339.
40. An alpaca nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by blocking receptor interaction | Nature Communications [Internet]. [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-18174-5>
41. Uludağ H, Parent K, Aliabadi HM, Haddadi A. Prospects for RNAi Therapy of COVID-19. *Front Bioeng Biotechnol [Internet]*. 2020 Jul 30 [cited 2020 Oct 17];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7409875/>
42. Abbott TR, Dhamdhere G, Liu Y, Lin X, Goudy L, Zeng L, et al. Development of CRISPR as an Antiviral Strategy to Combat SARS-CoV-2 and Influenza. *Cell*. 2020 May 14;181(4):865–876.e12.
43. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307–16.
44. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1298–306.
45. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1317–29.
46. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Aug 12;
47. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]*. 2020 May 19 [cited 2020 Dec 16]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314133/>
48. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569–78.
49. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 15;324(11):1048–57.
50. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med [Internet]*. 2020 Sep 30 [cited 2020 Dec 18]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2771265>
51. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jul 16;



	Corticoïde	Patients	Design	Groupes	Critère de jugement principal	Résultat
<b>RECOVERY</b> (17)	DXM <sup>1</sup>	N = 6425 Patients avec COVID-19 modérée à sévère	Essai contrôlé randomisé multicentrique en ouvert	DXM+ SoC <sup>4</sup> vs. SoC	Mortalité à J28	Groupe DXM+ SoC 482/2104 (22,9%) vs. Groupe SoC 1110/4321 (25,7%) aRR <sup>5</sup> 0,83 IC <sub>95</sub> <sup>6</sup> [0,75-0,93]
<b>CoDEX Tomazini et al.</b> (43)	DXM	N= 299 Patients avec COVID-19 critique	Essai contrôlé randomisé multicentrique en ouvert	DXM+ SoC vs. SoC	Nombre de jours non ventilés sur les 28 premiers jours	ARRET PRECOCE DE L'ETUDE Groupe DXM + SoC 6,6 IC <sub>95</sub> [5-8,2] vs. Groupe SoC 4,0 IC <sub>95</sub> [2,9-5,4]
<b>CAPE COVID Dequin et al.</b> (44)	HC <sup>2</sup>	N=149 Patients avec COVID-19 critique	Essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle	HC vs. placebo	Echec de traitement (décès ou dépendance persistante à la ventilation mécanique ou à l'oxygénothérapie haut débit) à J21	ARRET PRECOCE DE L'ETUDE Groupe HC 32/76 (42,1%) vs. Groupe placebo 37/76 (50,7%) p= 0,29
<b>REMAP-CAP Angus et al.</b> (45)	HC	N=384 Patients admis en soins intensifs pour support respiratoire ou circulatoire	Essai contrôlé multicentrique en ouvert	HC vs. placebo	Absence de support ventilatoire ou cardiovasculaire à J21	ARRET PRECOCE DE L'ETUDE Aucune stratégie de traitement n'a validé les critères préalables à la supériorité statistique
<b>Metcovid Jeronimo et al.</b> (46)	mPred <sup>3</sup>	N=416 Patients suspects de COVID-19 hospitalisés	Essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle	mPred vs. placebo	Mortalité à J28	Groupe mPred 72/194 (37,1%) vs. Groupe placebo 76/199 (38,2%) HR <sup>7</sup> : 0,924 IC <sub>95</sub> [0,669-1,275]
<b>Fadel et al.</b> (47)	mPred	N=213 Patients avec COVID-19 modérée à sévère	Multicentrique Quasi-experimental	mPred+SoC vs. SoC	Transfert en unité de soins intensifs	Groupe mPred + SoC 32 (27,3%) vs. Groupe SoC 31 (44,3%) OR <sup>8</sup> : 0,47 IC <sub>95</sub> [0,25-0,88]
					Nouveau besoin de ventilation mécanique	Groupe mPred 26 (21,7%) vs. Groupe SoC 26 (36,6%) OR: 0,47 IC <sub>95</sub> [0,25-0,92]
					Mortalité	Groupe mPred 18 (13,6%) vs. Groupe SoC 21 (26,3%) OR: 0,45 IC <sub>95</sub> [0,22-0,91]

<sup>1</sup>DXM : dexaméthasone <sup>2</sup>HC: hydrocortisone <sup>3</sup>mPred: méthylprednisolone <sup>4</sup>SoC : standards de soins <sup>5</sup>aRR : Rapport des taux ajusté <sup>6</sup>IC<sub>95</sub> Intervalle de confiance à 95% <sup>7</sup>HR : Hazard Ratio <sup>8</sup>OR: Odds Ratio

**Tableau 1.** Principaux essais sur la corticothérapie dans la COVID-19

	Patients	Design	Groupes	Critère de jugement principal	Résultat
<b>ACTT-1</b> <b>Beigel et al.</b> <b>(20)</b>	N= 1062 Patients avec COVID-19 sévère ou critique (dont patients sous ventilation mécanique ou ECMO)	Essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle	RDV <sup>1</sup> 10 jours vs. placebo	Délai jusqu'à la guérison	Groupe RDV 10 jours vs. Groupe placebo 15 jours RR <sup>3</sup> 1,29 IC <sub>95</sub> <sup>4</sup> [1,12-1,49]  <i>Mortalité à J29 similaire dans les 2 groupes</i>
<b>SOLIDARITY</b> <b>(12)</b>	N = 5451 Patients hospitalisés pour COVID-19	Essai contrôlé randomisé multicentrique ouvert	RDV 10 jours vs. SoC <sup>2</sup>	Mortalité hospitalière à J28	Groupe RDV 301/2743 Vs. Groupe SoC 303/2708 RR = 0.95 IC <sub>95</sub> [0,81-1,11]
<b>Wang et al.</b> <b>(48)</b>	N= 237 Patients avec COVID-19 sévère ou critique (dont patients sous ventilation mécanique ou ECMO)	Essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle	RDV 10 jours vs. placebo	Délai jusqu'à l'amélioration clinique dans les 28 jours suivant la randomisation	Groupe RDV 21,0 jours <sup>5</sup> IQR [13,0–28,0] vs. Groupe placebo 23,0 jours [15,0– 28,0] HR <sup>6</sup> 1,23 IC <sub>95</sub> [0,87-1,75]  <i>Mortalité à J28 similaire dans les 2 groupes</i>
<b>Spinner et al.</b> <b>(49)</b>	N = 402 Patients avec COVID-19 sévère (pas de patients sous ventilation mécanique ni ECMO)	Essai contrôlé randomisé multicentrique en ouvert	RDV 10 jours vs. RDV 5 jours vs. placebo	Statut clinique au 11 <sup>e</sup> jour de l'étude	Groupe RDV 5 jours vs. Groupe placebo : meilleure évolution OR: 1,65 IC <sub>95</sub> [1,09-2,48] Pas de différence entre RDV 10 jours et placebo

<sup>1</sup>RDV : remdesivir <sup>2</sup>SoC : standards de soins <sup>3</sup>RR : Ratio des taux <sup>4</sup>IC<sub>95</sub> Intervalle de confiance à 95% <sup>5</sup>IQR : intervalle interquartile <sup>6</sup>HR : Hazard Ratio

**Tableau 2.** Principaux essais sur le remdesivir dans la COVID-19

	Efficacité en prophylaxie pré-exposition	Efficacité en prophylaxie post-exposition	Efficacité forme bénigne (ambulatoire)	Efficacité forme modérée/sévère/critique (hôpital)	Toxicité
<b>Effet</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>OUI</b> <i>Toxicité cardiaque notamment en association avec azithromycine</i>
<b>Référence</b>	Abella et al. (50)	Boulware et al. (7) Mitja et al. (8)	Skipper et al. (16) Mitja et al. (51)	Cavalcanti et al. (26) Discovery (25) Solidarity (12) Recovery (27)	Fiolet et al.(28)

**Tableau 3.** Principaux résultats sur l'hydroxychloroquine dans la COVID-19