

19/03/2020

## Patients pris en charge avec COVID19+

### Proposition d'aide au choix des traitements pharmacologiques

Groupe de réflexion 18/03/20 : D. Annane ; K. Asehnoune, P. Moine

**Il ne s'agit en aucun cas de recommandations, mais d'un guide pratique pour celles et ceux qui envisagent d'utiliser ces traitements hors essais cliniques.**

**Ce guide sera réactualisé toutes les semaines**

#### APPROCHE ANTIVIRALE

*Un essai randomisé vient d'être publié ne suggérant pas d'évidence pour un bénéfice du Kaletra lopinavir/ritonavir). Un essai vient de débuter en France sur l'OH chloroquine) et d'autres essais vont débuter en France et au niveau international concernant d'autres antiviraux – notamment est attendue l'étude testant favipiravir et anti-IL-6 (tocilizumab)*

- 1- Patients COVID-19 + hospitalisés avec atteinte respiratoire oxygène-requérante ( $O_2 < 4$  L/min) :
  - Plaquenil° (hydroxychloroquine) : 200mg x 2 ou 3/j (contrôle ECG espace QT), 10 jours  
Si indisponibilité Plaquenil : remplacer par chloroquine (Nivaquine°) : 400mgx2/j
  - + Azithromycine 250 mg : 2 comprimés le 1<sup>er</sup> jour, puis 1 cp/j (5 jours)
  
- 2- Patients COVID-19 + hospitalisés avec SDRA léger ( $PaO_2/FiO_2 > 200$ ) :
  - Plaquenil° (hydroxychloroquine) : 200mg x 3/j (contrôle ECG espace QT), 10 jours
  - Kaletra : les dernières données publiées chinoises (Cao B et al. N Engl J Med March 18, 2020) ne montre pas de bénéfices du Kaletra°.
  - Le Darunavir pourrait alors être une autre alternative théorique – Darunavir (Prezista°) Solution buvable 600 mg x 2 / J ou comprimé 600 g X 2 / J
  - Antibiothérapie avec céphalosporine 3G ou Amoxicilline/ac.clavulanique + Azithromycine (ou autre macrolide)
  
- 3- Patients CoVID+ hospitalisés avec SDRA modéré et sévère ( $PaO_2/FiO_2 < 200$ ):
  - Association Darunavir – Ritonavir
    - o Si traitement par voie orale :
      - Norvir° (Ritonavir) comprimé 100 mg : 1 cp x 2 / J
      - Prezista° (Darunavir) comprimé 600 mg : 1 cp x 2 / J
    - o Si traitement par la sonde gastrique
      - Norvir° (Ritonavir) sachet à dilué 100 mg : 1 sachet x 2 / J
      - Prezista° (Darunavir) solution buvable : 600 mg x 2 / J
  - Chloroquine solution buvable : 400 mg x2/j (si indisponible : Plaquenil° 200mgx3/j, cps broyés, avec risque d'intolérance digestive)

- Demande de Remdesivir : 200 mg en dose de charge à J1, puis 100 mg 1 dose par jour en infusion 30-60 min ; Durée du traitement 10 jours, associé à la chloroquine 400mgx2/j ou Plaquenil°. Stopper le Kaletra°.

#### **Remarques importantes :**

- Dosage plasmatique (résiduel) ritonavir/lopinavir , ritonavir / darunavir hydroxychloroquine, et chloroquine, remdesivir, sont nécessaires pour confirmer la biodisponibilité.
- Effets secondaires principaux des IP (Kaletra, Norvir+Prezista) :
  - > Troubles digestifs, diarrhée
  - > Risque interactions médicamenteuses +++ : =inhibiteurs du cytochrome 450 : risque de surdosage de tous les médicaments associés métabolisés par le cytochrome hépatique (amiodarone, alphabloquants, colchicine, statines...)
  - > Possibilité de bradycardie sous Kaletra, surtout si traitements bradycardisants associés (Attention aux B bloquants, inhibiteurs calciques ; possibilité d'utiliser lercanidipine, amlodipine)

#### **Précautions pour chloroquine et OHchloroquine :**

- > Allongement espace QT ; Contrôle ECG au minimum à J0, J1, J3, J6, J9, J12
- > CI formelle : Atarax, Seroplex, domperidone,... (+ tous médicaments allongeant le QT), + attention si association aux macrolides.
- > Déficit en G6PD (hémolyse)

## **APPROCHE IMMUNOMODULATRICE**

### **Corticostéroïdes**

*Un essai est en cours, et d'autres essais en France et au niveau international devraient débuter prochainement.*

*Une méta-analyse des études observationnelles ne permet pas de conclure sur l'efficacité des corticoïdes, mais ne retrouvent pas de signal pour un effet délétère)*

#### Indications

Patients COVID-19 +, sous traitement antiviral (cf. au-dessus)

- 1- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200  
OU
- 2- Choc = recours à norépinephrine ou équivalent, et lactate > 2 mmol/L

#### Modalités

- 1- A débuter dans les 24 heures
- 2- Par voie intraveineuse

- 3- Si SDRA mono-défaillant
  - a. Hydrocortisone 50mg toutes les 6 heures pendant 7 jours  
Ou
  - b. Dexaméthasone 20 mg par jour pendant 5 jours puis 10 mg par jour pendant 5 jours  
Ou
  - c. Methylprednisolone 1mg/kg en bolus puis 1mg/kg/jour pendant 14 jours puis 0,5mg/kg/jour pendant une semaine puis 0,25mg/kg/jour pendant une semaine
- 4- Si état de choc
  - a. Hydrocortisone 50mg toutes les 6 heures pendant 7 jours
  - b. Fludrocortisone 50µg par 24 heure par la sonde nasogastrique
- 5- Dans tous les cas
  - a. Maintenir la glycémie <180mg/dl
  - b. Surveillance microbiologique toutes les 72h incluant notamment mini-LBA et hémoculture

### **Interferon $\gamma$**

Interferon  $\gamma$  (IMUKIN), la dose est de 100 ug/48 H par voie sous cutanée pendant 10jours

A noter, la possibilité d'associer corticothérapie et l'IFN  $\gamma$

### **Autres immunomodulateurs**

Plusieurs molécules font l'objet d'investigation dans le cadre d'un essai clinique et ne doivent pas être envisagées hors essai clinique. La liste suivante n'est pas exhaustive :

IFN beta inhalé, anticorps monoclonaux ciblant voie de l'IL-6, de l'IL-8, du complément, des inhibiteurs TGF beta, anti-IgG,