

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^{er} 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, alphasbloquants, 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- PaO₂/FiO₂<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 γ

Interferon γ (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 γ

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,