Préconisations pour la prise en charge thérapeutique des patients COVID+ hospitalisés à l'AP-HP (hors services de réanimation)

Version 2 – 8 décembre 2020

Sommaire

Introduction

Oxygénothérapie

Anticoagulants

Corticothérapie

Remdesivir

Tocilizumab

Plasma

Autres traitements

Annexes 1 : justificatif – bibliographie

Annexe 2 : Oxygénothérapie à haut débit en dehors des soins critiques - Document AP-HP inter-collégiales

Annexe 3 : Liste des essais cliniques à promotion AP-HP en cours

Liens d'intérêts

Introduction

Ces préconisations ont été sollicitées par la direction générale de l'AP-HP pour clarifier et harmoniser la prise en charge thérapeutique des patients COVID+ hospitalisés à l'AP-HP. En effet l'accumulation des connaissances sur la COVID obtenue par l'expérience acquise et par les résultats des essais cliniques ont rendu nécessaire, dans le cadre de la seconde vague de la pandémie en cours, de proposer une clarification et une harmonisation de la prise en charge thérapeutique des patients hospitalisés. Ces préconisations sont volontairement synthétiques et pragmatiques dans l'objectif de faciliter le travail des prescripteurs et des personnels de santé en général, pour le bénéfice des patients. Elles viennent compléter les recommandations déjà proposées dans les différents GHU de l'AP-HP. Elles seront mises à jour régulièrement en fonction de l'évolution des connaissances, de la publication des résultats des études cliniques ainsi que des recommandations du Haut conseil de santé publique, des sociétés savantes nationales et internationales.

Les représentants des différentes collégiales concernées ont été sollicitées (infectiologues, réanimateurs, anesthésistes-réanimateurs, gériatres, urgentistes, pneumologues), ainsi que les spécialistes de la prise en charge des traitements anticoagulants et les coordinateurs d'essais cliniques dans le cadre de la COVID sous l'égide de la COMEDIMS AP-HP et de son secrétariat scientifique.

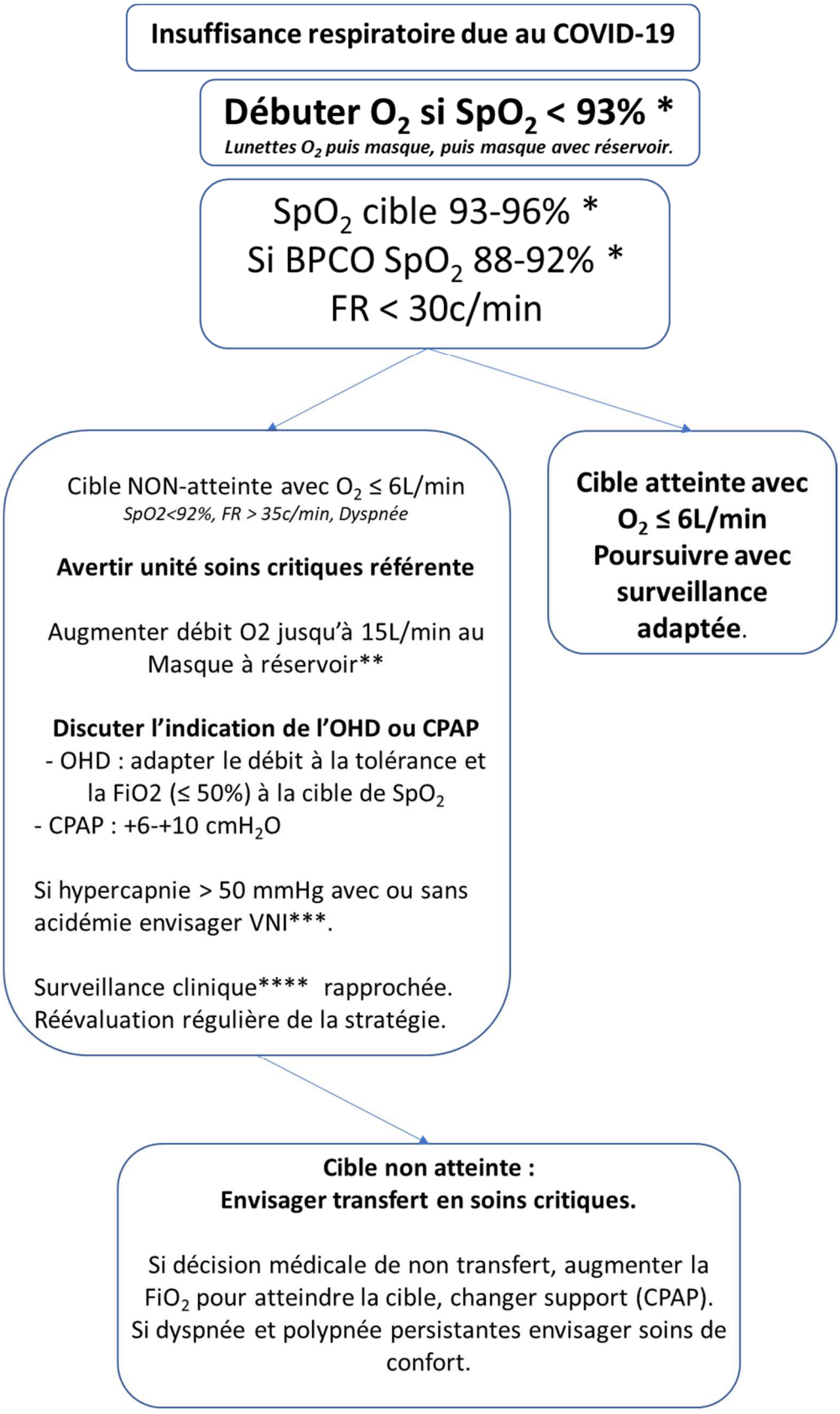
Participants à la rédaction de ces préconisations : Jacques Boddaert, Eric Caumes, Caroline Charlier, Jean-Michel Constantin, Olivier Drunat, Olivier Hermine, Dominique Israel-Biet, Karine Lacombe, Xavier Lescure, Olivier Lortholary, Jean-Michel Molina, David Montani, Dominique Pateron, Eric Pautas, Catherine Paugam, Jean-Damien Ricard, Marc Samama, Olivier Sanchez, David Smadja, Antoine Vieillard-Baron, Yazdan Yazdanpanah

COMEDIMS et COMAI AP-HP : Philippe Lechat, Daniel Vittecoq

Secrétariat scientifique COMEDIMS : Isabelle Fusier, Pascal Paubel

Modalités de l'oxygénothérapie en hospitalisation conventionnelle

(Légende et commentaires page suivante)



*En raison de la potentielle sous-estimation de la saturation en oxygène par la SpO2 chez les patients COVID-19, et de l'hypoxémie silencieuse qui masque les signes d'alarme, il est raisonnable de viser des cibles de SpO_2 un peu plus élevées chez ces patients.

** L'utilisation de la VNI à deux niveaux de pression ne peut se faire qu'en secteur disposant de l'expérience et de l'expertise nécessaire (Réanimation, USI pneumo, SAUV).

*** La surveillance d'un patient sous OHD ou CPAP doit comporter la SpO_2, la FR, l'état de conscience et éventuellement le score ROX (SpO_2/FiO_2/FR). Un score < 5 est en faveur d'un risque d'échec élevé.

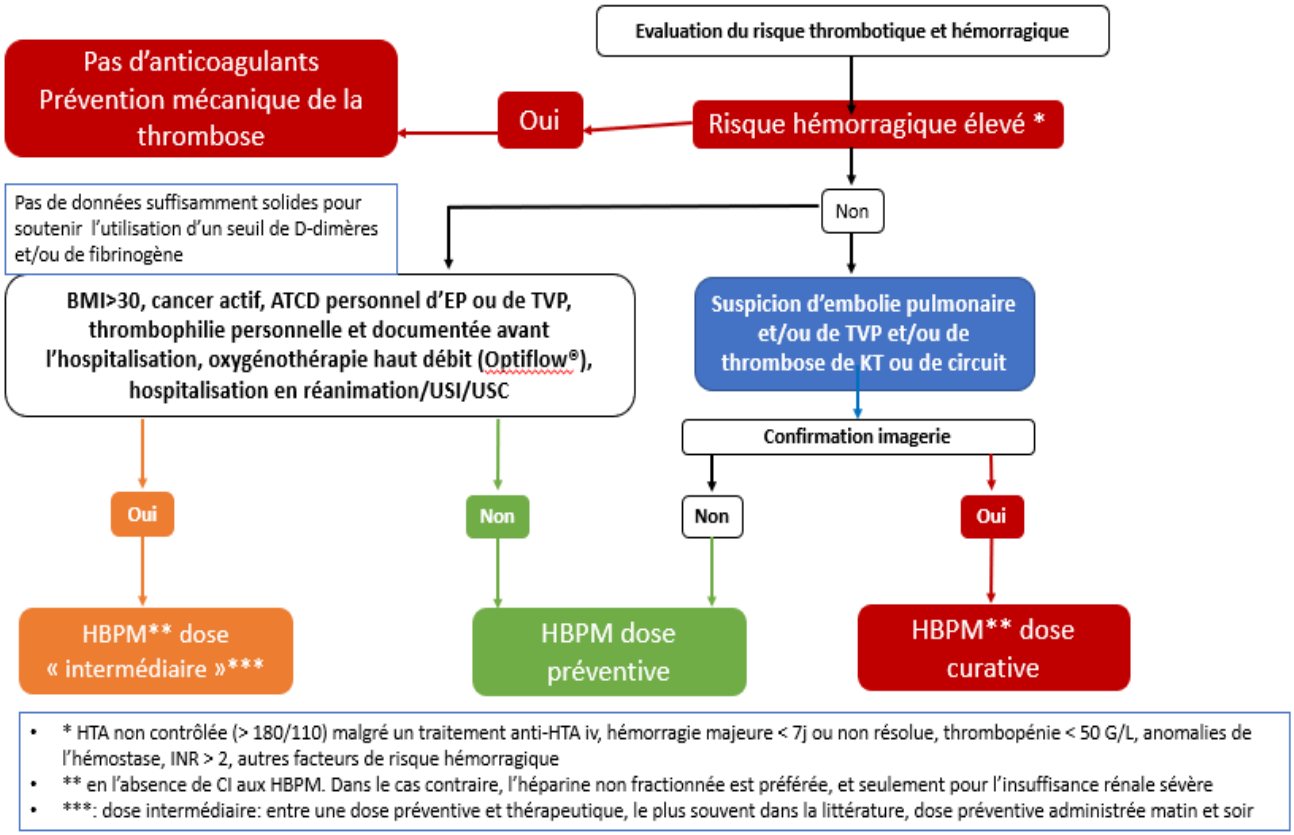
L'usage de l'oxygénothérapie à haut débit (OHD) ou de la CPAP en hospitalisation conventionnelle suppose de disposer des modalités de surveillance clinique et paraclinique et surtout de personnel infirmier en nombre suffisant.

Un document sur les modalités de mise en place de l'oxygénothérapie à haut débit en dehors des soins critiques a été élaboré suite à une réflexion inter-collégiale AP-HP. Il est disponible en annexe de ce document.

CPAP : lien vers l'application CPAP : boussignac-COVI19.com

Abréviations : FiO_2 = Fraction en oxygène de l'air inspiré, SpO_2 = saturation pulsée en oxygène, OHD : oxygène nasal à haut débit, CPAP : Pression positive continue des voies aériennes, VNI : Ventilation non invasive sous-entendu à deux niveaux de pression, FR = Fréquence respiratoire.

Traitements anticoagulants



- ✓ Algorithme proposé par Marc Samama, David Smadja et Olivier Sanchez, adapté de la référence 1 (Ferrandis et al.)

En cas de thrombopénie < 50 G/L, arrêt des traitements anticoagulants par HBPM.

Durée des traitements :

- ✓ Anticoagulation pendant toute la durée d'hospitalisation, avec désescalade vers une posologie préventive standard pour les patients passant d'une unité de soins critiques à une unité d'hospitalisation conventionnelle, ou n'ayant plus besoin d'oxygénothérapie à haut débit, ou diminution confirmée des besoins en oxygène (pour les patients qui n'ont pas été éligibles à OHD)
- ✓ Probablement, anticoagulation à doses préventives en sortie d'hospitalisation, d'une durée qui reste à préciser en fonction du résultat des études en cours (de l'ordre d'une à deux semaines). Le relais par un anticoagulant à action directe par voie orale pourrait être envisagé (bien que non spécifiquement validé dans le cadre des thromboses COVID) en tenant compte des interactions potentielles avec les traitements associés.
- ✓ **Dans tous les cas, toujours ré-évaluer régulièrement la balance bénéfice risque.**
- ✓ **Cette balance bénéfice / risque doit aussi être évaluée initialement pour décider de l'initiation de l'héparinothérapie en fonction de l'interruption ou non d'un éventuel traitement anticoagulant oral pris au long cours**

- ✓ **Pour rappel, compte tenu des incertitudes sur les schémas optimaux d'administration des anticoagulants dans le cadre de la COVID, il convient de favoriser dans la mesure du possible l'inclusion des patients dans les essais cliniques encore en cours sur cette problématique.**

A titre d'exemple, et dans l'attente du résultat des études en cours, posologies « intermédiaires » d'HBPM proposées dans l'étude COVI-DOSE :

- ✓ **Enoxaparine**

Enoxaparine		
DFG*	Posologies standards : secteur médecine	Posologies intermédiaires : soins intensifs/continus-réanimation
> 50	4000 UI (0,4 mL) 1x/j	4000 UI (0,4 mL) 2x/j
30 à 50		
15 à 30	2000 UI (0,2 mL) 1x/j	2000 UI (0,2 mL) 2x/j

* DFG : Débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min/1.73m² et calculé selon la formule de Cockcroft et Gault

- ✓ **Tinzaparine**

Tinzaparine (Innohep®)		
DFG*	Posologies standards : secteur médecine	Posologies intermédiaires : soins intensifs/continus-réanimation
> 50	3500 UI (0,35 mL) 1x/j	7000 UI (0,35 mL) 1x/j
30 à 50		
15 à 30	Absence d'ajustement posologique dans les RCP pour ce DFG	

* DFG : Débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min/1.73m² et calculé selon la formule de Cockcroft et Gault

✓ **Nadroparine**

Nadroparine (Fraxiparine®)			
DFG*	Catégorie d'âge		
> 50		**< 80 ans**	**> 80 ans**
	< 70 kg	3800 UI (0,4mL) 1x/j	2850 UI (0,3 mL) 1x/j
	> 70 kg	5700 UI (0,6mL) 1x/j	
30 à 50		**< 80 ans**	**> 80 ans**
	< 70 kg	2850 UI (0,3 ml) 1x/j	1900 UI (0,2ml) 1x/j
	> 70 kg	3800 UI (0,4ml) 1x/j	
15 à 30	Absence d'ajustement posologique dans les RCP pour ce DFG		

* DFG : Débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min/1.73m² et calculé selon la formule de Cockcroft et Gault

✓ **Daltéparine**

Dalteparine (Fragmine®)		
DFG*	Posologies standards : secteur médecine	Posologies intermédiaires : soins intensifs/continus-réanimation
> 50	2500 UI (0,2 mL) 1x/j	5000 UI (0,2 mL) 1x/j
30 à 50		
15 à 30	Absence d'ajustement posologique dans les RCP pour ce DFG	

* DFG : Débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min/1.73m² et calculé selon la formule de Cockcroft et Gault

✓ **Préconisations de prise en charge du traitement anticoagulant prophylactique chez la femme enceinte COVID+ : Recommandations du CNGOF.** (cf. Peyronnet V et al)

- Facteurs de risque de thrombose en pre-partum chez la femme enceinte COVID-19+ et prophylaxie par HBPM

Facteurs de risque majeurs	ATCD personnels thromboemboliques Thrombophilie asymptomatique à haut risque S^{d} des antiphospholipides symptomatique O_2thérapie > 4 L/min ou OHD ou ventilation artificielle	
Facteurs de risque mineurs	Obésité (IMC > 30) ou poids > 120 kg Immobilisation prolongée et complète O_2thérapie ≤ 3 L/min	
Prévention selon le niveau de risque		
Risque faible	Aucun FDR	Pas de prophylaxie
Risque modéré	1 à 2 FDR mineurs combinés	HBPM à dose prophylactique standard (ex : énoxaparine 4000 ou 6000 UI/24 h SC, voire plus selon comorbidités)
Risque élevé	FDR majeur(s) ou ≥ 3 FDR mineurs	HBPM à dose prophylactique renforcée (ex : énoxaprine 4000 UI/12 h SC ou 6000 UI/12 h si poids > 120 kg)

FDR : Facteur de risque, ATCD : antécédent ; IMC : indice de masse corporelle

- Durée de la prophylaxie : jusqu'à la guérison

Ne pas débuter la prophylaxie si accouchement imminent (avis obstétrical).

En cas d'HBPM à dose prophylactique renforcée, surveiller l'activité anti-Xa 4 heures après la troisième injection, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher un surdosage (valeur seuil variable selon l'HBPM) exposant à un risque hémorragique plus élevé.

Si symptômes COVID présents dans le post-partum, prise en charge selon la voie d'accouchement :

En cas de voie basse :

- Risque faible : discuter HBPM à dose prophylactique ± bas anti-thrombose

- Risque modéré : HBPM à dose prophylactique ± bas anti-thrombose

- Risque élevé : HBPM à dose prophylactique renforcée ± bas anti-thrombose

Durée : jusqu'à la guérison consolidée

En cas de césarienne :

HBPM à dose prophylactique standard ou renforcée et durée selon le niveau de risque (cf recommandations CNGOF 2015) ± bas anti-thrombose.

Justificatifs et références : cf. annexe

Corticothérapie

Préconisation retenue : les experts recommandent la prescription de dexaméthasone chez tous les patients nécessitant une oxygénothérapie ≥ 3 L/min.

La dexaméthasone doit être prescrite chez tout patient COVID+ (sans limite d'âge) hospitalisé et requérant une oxygénothérapie (débit ≥ 3 L/min), a fortiori sous assistance respiratoire (VNI et ventilation mécanique).

On ne retient pas d'indication de la dexaméthasone en l'absence d'oxygénothérapie.

- ✓ **Posologie** : 6 mg/ j
- ✓ **Voies d'administration** : voie intra-veineuse par injection intraveineuse lente ou par perfusion de 20 minutes après dilution dans 250 cc de glucosé 5% ou de chlorure de sodium 0,9% isotonique.

L'administration par voie orale du contenu des ampoules destinées à la voie intraveineuse est possible (même posologie).

L'administration par voie orale des comprimés dosés à 0,5 mg est également possible mais il est difficile d'avaler 12 comprimés en une prise par jour.

- ✓ **Durée** : 5 jours minimum, arrêt à 24h de sevrage en oxygène, maximum 10 jours.
  Prolongation au-delà de 10 jours en cas de persistance du syndrome inflammatoire et de la dépendance à l'oxygénothérapie (à adapter au cas par cas).

En cas de rupture d'approvisionnement en dexaméthasone, la méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j peut être utilisée pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours.

Indications chez la femme enceinte (avis du HCSP) : la dexaméthasone a un passage transplacentaire important et est considérée comme une molécule de choix avec la bétaméthasone afin de permettre la maturation pulmonaire fœtale (entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée) dans le cadre des risques d'accouchement prématuré. Contrairement à la dexaméthasone, d'autres corticoïdes comme la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont présents à des concentrations faibles dans la circulation fœtale compte-tenu de leur métabolisation par le placenta. Ils sont donc préférentiellement utilisés chez la femme enceinte en dehors des indications obstétricales.

Ne pas oublier la prescription d'Ivermectine en co-administration de corticostéroïde en cas de risque d'exposition à l'anguillulose : 200 µg/kg soit 1 comprimé dosé à 3 mg par 15 Kg de poids corporel, 6 comprimés maximum, dès l'instauration d'une corticothérapie (à J1 et J8).

Justificatifs et références : cf. annexe

Remdesivir (Veklury®)

Préconisation retenue : les experts ne recommandent pas l'utilisation du remdesivir en dehors d'essais cliniques.

Le remdesivir a obtenu une AMM européenne conditionnelle délivrée par la Commission européenne sur avis de l'EMA (et qui s'applique donc à la France) pour le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie.

Compte tenu de son mécanisme d'action, le bénéfice du remdesivir est attendu dans la phase virale de l'infection COVID, c'est-à-dire dans les 7-10 premiers jours après l'apparition des symptômes.

Il n'y a cependant pas de consensus entre les agences et organisations internationales (OMS/EMA/FDA) ainsi qu'entre les experts y compris ceux du groupe de rédaction de ces préconisations sur l'intérêt thérapeutique du remdesivir et sa place dans la stratégie thérapeutique de la COVID même chez les patients pris en charge avant la période des 10 premiers jours après le début des symptômes.

Compte tenu des résultats des études cliniques randomisées à grande échelle ne montrant pas de bénéfice significatif sur la mortalité ni sur le recours à la ventilation mécanique, la prescription de remdesivir n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques. Il convient donc de favoriser dans la mesure du possible l'inclusion des patients dans les essais cliniques encore en cours évaluant le remdesivir dans la prise en charge de la COVID.
L'intérêt potentiel du remdesivir réside dans la réduction de la durée des symptômes et de la durée d'hospitalisation (observé dans l'étude internationale NIAID-ACTT et base de l'obtention de l'AMM). La réduction de la durée d'hospitalisation n'a pas pu été retrouvée dans l'étude Solidarity coordonnée par l'OMS (cf annexe) compte tenu en particulier d'une durée imposée d'hospitalisation de 10 jours pour l'administration du remdesivir. Sont en attente les résultats de l'étude Discovery pour laquelle les inclusions seront bientôt terminées d'içi fin 2020. Cette action bénéfique potentielle sur la durée d'hospitalisation a surtout un intérêt dans une situation de tension sur la disponibilité des lits d'hospitalisation.

L'avis du Haut Conseil de Santé Publique du 25 novembre 2020 recommande de ne pas prescrire le remdésivir, quelles que soient la situation clinique et les modalités de prise en charge des patients, en dehors des essais cliniques randomisés.
Justificatifs et références : cf. annexe

Tocilizumab (Roactemra®)

Préconisation retenue : les experts recommandent de n'envisager la prescription de tocilizumab que lorsqu'aucune amélioration clinique n'est observée dans les 48-72 heures suivant l'instauration d'une corticothérapie en cas de persistance de l'état hyper-inflammatoire.

Le tocilizumab n'a pas obtenu à ce jour d'AMM pour le traitement de la COVID19.

La place du tocilizumab (anti IL6) dans la prise en charge thérapeutique des patients COVID+ reste à préciser par les études cliniques en cours (inclusions à favoriser). Elle ne fait pas l'objet d'un consensus, y compris au sein des experts du groupe AP-HP constitué pour établir ces préconisations.

Les résultats précédemment obtenus sont hétérogènes d'une étude à l'autre et dans tous les cas aucun bénéfice sur la mortalité n'a été pour l'instant démontré et notamment chez les patients recevant une corticothérapie. Le tocilizumab a réduit dans certaines études cliniques contrôlées mais pas dans d'autres, le recours à la ventilation mécanique chez les patients COVID+ traités initialement par oxygénothérapie à faible débit (< 6 L/min).

- ✓ **Préconisations :**

En dehors des essais cliniques, Il est recommandé que la balance bénéfice / risque de l'administration du tocilizumab soit évaluée au cas par cas par une réunion de concertation multi-disciplinaire (RCP).

Le tocilizumab pourrait être prescrit (dans l'objectif de réduction du recours à la ventilation mécanique) lorsqu'aucune amélioration clinique n'est observée dans les 48-72 heures suivant l'instauration d'une corticothérapie en cas de persistance de l'état hyper-inflammatoire (persistance de l'hyperthermie, absence de décroissance des taux plasmatiques de la CRP).

L'avis du Haut Conseil de Santé Publique du 25 novembre 2020 (cf avis du HCSP en annexe) recommande de « ne pas prescrire de tocilizumab en dehors du cadre d'un essai clinique » et « de réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les cibles éventuelles ». Il émet toutefois un avis d'experts, selon lequel "en cas d'aggravation incontrôlée en dépit d'un traitement standard incluant la dexaméthasone, en situation de sauvetage chez des patients présentant un état hyper-inflammatoire persistant (fièvre, CRP élevée, ferritine élevée), en l'absence de surinfection bactérienne ou fungique, l'utilisation du tocilizumab pourrait être laissée à la responsabilité du prescripteur après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque avec une équipe extérieure disposant de l'expertise (ESR, RCP régionale…).

Les sujets âgés peuvent être éligibles à ce traitement au même titre que les autres patients bien que les données disponibles chez les sujets âgés soient limitées.

- ✓ **Posologie :** 8 mg / kg en perfusion intra-veineuse d'une durée de 1 heure, après dilution dans une solution de 50 mL (patients pesant moins de 30 kg) ou 100 mL (patient pesant au moins 30 kg) de chlorure de sodium à 0,9% en une dose. Une dose supérieure à 800 mg n'est pas recommandée pour les patients de plus de 100 kg (cf RCP du produit).

- ✓ **Durée du traitement** : une injection, renouvelable une seule fois 48 heures après la première en l'absence d'amélioration de l'état clinique, respiratoire en particulier.

Justificatifs et références : cf. annexe

Place du plasma issu de patients immunisés contre le coronavirus Sars-Cov2

Préconisations : les experts ne recommandent pas la prescription de plasma issu de patients immunisés contre le coronavirus Sars-Cov2 en dehors d'essais cliniques. Chez les patients avec une lymphopénie B, la prescription doit être discutée dans le cadre du Programme d'Utilisation Thérapeutique.

A ce jour et en l'état des données issues de quatre essais cliniques randomisés dont un en double aveugle, il ne semble pas que l'administration de plasma issu de patients immunisés contre le Sars-Cov2 ait un impact sur la mortalité à 28 jours des patients atteints de pneumonie hypoxémiante Covid19 (cf références en annexe). En revanche, une amélioration clinique semble être observée chez les patients avec covid19 « chronique » en situation de lymphopénie B (pathologies traitées par anti CD20 comme le rituximab) ou d'hypogammaglobulinémie et traité par du plasma convalescent à haut titre d'anticorps (>1/40) dans le cadre du Programme d'Utilisation Thérapeutique (PUT) de l'ANSM (https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-L-ANSM-encadre-le-recours-possible-a-l-utilisation-de-plasma-de-personnes-convalescentes-pour-des-patients-ne-pouvant-etre-inclus-dans-les-essais-cliniques-Point-d-information).

Cette efficacité a été rapportée dans une cohorte observationnelle française de 17 patients (Hueso et al) et confirmée dans une revue de la littérature (Senefeld et al). Par ailleurs, il semblerait que le plasma convalescent puisse également trouver une place en traitement pré-emptif chez des patients âgés contacts de personnes infectées (Libster et al). Cependant ces données doivent être consolidées.

Toute demande de plasma dans le cadre du PUT doit être revue dans le cadre d'une RCP. Il en existe deux à ce jour qui se réunissent chaque semaine : une en Rhône-Alpes (demandes à envoyer à florence.ader@chu-lyon.fr) et une France Entière hors Rhône-Alpes (demandes à adresser à secretariat.mal-inf3.sat@aphp.fr, service du Pr Lacombe, AP-HP hôpital St Antoine)

Justificatifs et référence : cf. annexe

Antibiothérapie

Préconisation retenue : les experts ne recommandent pas d'antibiothérapie systématique pour la prise en charge thérapeutique initiale d'une pneumonie à Sars-Cov2.

Pas d'antibiothérapie systématique en face d'une pneumonie à SARS-CoV2. Avant confirmation virologique, une antibiothérapie probabiliste pourra être discutée si la pneumonie présente des critères de gravité (besoin en oxygène > 6 L/min), après réalisation des prélèvements respiratoires bactériologiques pour éventuelle désescalade.

Prescription antibiotique en fonction de la gravité et/ou purulence des expectorations selon les recommandations usuelles (cf recommandations de la SPILF) pour une durée totale de 3 à 5 jours après une ré-évaluation à J3 de l'instauration de l'antibiothérapie :

- Pneumonie non grave : Amoxicilline + Acide clavulanique 1 g x 3/j *per os*, si allergie, aux bêta-lactamines : lévofloxacine (500 mg x 2/j) ou en dernier recours pristinamycine *per os* 1 g x 3/j.
- Pneumonie grave ou facteur de risque de gravité : Céfotaxime IV 1 g x 3/j ou ceftriaxone IV 1 g / j + spiramycine (IV ou *per os*) 3 Millions d'UI x 3/j ou lévofloxacine si allergie grave aux Beta-lactamines et/ou forte suspicion de Legionella pneumophila.

Pour les suspicions de pneumonies secondaires, possibilité de faire un prélèvement endobronchique avec analyse microbiologique comprenant un filmArray Pneumonia Panel plus (+ antigénurie légionnelle). Pour ces situations où les patients ont déjà reçu un traitement antibiotique probabiliste par bêta-lactamine en ambulatoire ou pendant les premiers jours d'hospitalisation : céfépime IV 2 g x 3/j (pendant 48-72h).

Remarque : En période hivernale d'épidémie grippale, dans le cadre de la pandémie COVID, il convient de faire plus facilement une PCR multiplex / PCR Grippe : oseltamivir si PCR grippe +

Remarque chez la femme enceinte : la spiramycine sera à privilégier chez la femme enceinte si forte suspicion d'infection pulmonaire à germe intracellulaire. La lévofloxacine est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Justificatifs et référence : cf. annexe

Autres traitements

D'autres traitements immuno-modulateurs sont en cours d'étude et leur usage doit donc se faire dans **le cadre d'essais cliniques.**

- Autres anti IL6 : sarilumab, cetuximab
- Ant IL1 : Anakinra (l'ANSM a suspendu les inclusions dans les essais cliniques avec l'anakinra le 29 octobre 2020 https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Suspension-des-inclusions-en-France-dans-les-essais-clinique-evaluant-l-anakinra-dans-la-prise-en-charge-de-la-COVID-19-Point-d-information)
- Anti JAK : Baricitinib
- Immunoglobulines polyvalentes IV

D'autres médicaments ou stratégies thérapeutiques sont actuellement testées à l'AP-HP. La liste des essais à promotion AP-HP est fournie en annexe. Il convient d'inclure les patients dans ces essais autant que faire se peut.

Par ailleurs, l'absence de bénéfice chez les patients COVID + des traitements suivants a été démontrée. Ils ne doivent donc pas être prescrits (cf avis du HCSP du 25 novembre 2020 en annexe).

- L'azithromycine comme antiSars-CoV2
- L'hydroxychloroquine (ou la chloroquine)
- L'association azithromycine / hydroxychloroquine
- L'association lopinavir – ritonavir

Les inclusions dans les essais cliniques évaluant ces traitements sont terminées ou interrompues.

Annexes

Annexe 1 : Justificatifs scientifiques, références bibliographiques

✓ Traitements anticoagulants

Références

1. Ferrandis R, Llau JV, Quintana M, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, et al. COVID-19: opening a new paradigm in thromboprophylaxis for critically ill patients? Crit Care. 2020 Jun 11;24(1):332. doi: 10.1186/s13054-020-03052-9

2. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Aug;18(8):1859-1865. doi: 10.1111/jth.14929

3. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020 Sep;158(3):1143-1163. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559

4. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. Crit Care. 2020 Jun 19;24(1):364. doi: 10.1186/s13054-020-03000-7

5. Peyronnet V, Sibiude J, Huissoud C, Lescure FX, Lucet JC, Mandelbrot L et al. Infection par me SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes. Actualisation de l'état de connaissances et de la proposition de prise en charge. CNGOF.Gynecol Obstet Fertil Senol. 2020 Dec;48(12):858-870. doi: 10.1016/j.gofs.2020.10.001.

✓ Corticothérapie

Justificatif

- **Document justificatif de l'HAS sur la corticothérapie publié le 20 Octobre 2020**

« L'OMS a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'administration de corticostéroïdes systémiques par rapport aux soins standards ou placebo sur la mortalité toute cause. Cette méta-analyse a porté sur les données groupées de 7 études cliniques randomisées ayant évalué l'efficacité des corticostéroïdes chez 1 703 patients ayant une forme grave de COVID-19. Le risque de biais a été évalué comme faible pour 6 des 7 résultats de mortalité et comme comportant "quelques incertitudes" dans un essai en raison de la méthode de randomisation. Cinq essais ont fait état d'une mortalité à 28 jours, un essai à 21 jours et un essai à 30 jours. Il y a eu 222 décès parmi les 678 patients ayant reçu les corticostéroïdes et 425 décès parmi les 1 025 patients ayant reçu les soins habituels ou le placebo (OR = 0,66 ; IC95% [0,53- 0,82] ; p < 0,001 basé sur une méta-analyse à effet fixe ; OR = 0,70 ; IC95% [0,48-1,01] ; p = 0,053 basé sur une méta-analyse à effets aléatoires). Les analyses selon le type de corticoïdes (méta-analyse à effet fixe), l'OR a été de : - 0,64 ; IC95% [0,50-0,82] ; p < 0,001) pour la dexaméthasone par rapport aux soins standards ou au placebo (3 essais, 1282 patients et 527 décès) ; - 0,69 ; IC95% [0,43-1,12] ; NS pour l'hydrocortisone (3 essais, 374 patients et 94 décès) - et 0,91 ; IC95% [0,29-2,87] ; NS pour la méthylprednisolone (un seul essai,47 patients et 26 décès). Dans son avis actualisé du 23 juillet, le HCSP préconise l'usage de la corticothérapie (dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pour une durée maximale de 10 jours), après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de

l'étude RECOVERY voire d'autres études) chez les patients de moins de 70 ans oxygéno-requérants « de médecine et de réanimation ». En date du 2 septembre, l'OMS a publié des recommandations concernant l'usage des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse suggérant un bénéfice sur la mortalité. Il recommande l'usage des corticoïdes par voie systémique (dexaméthasone, hydrocortisone) pour le traitement des patients ayant une COVID-19 sévère et critique. »

- **Recommandations du HCSP du 19 octobre 2020**

II- LE HCSP RECOMMANDE

1) La prescription d'une corticothérapie chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec des symptômes évoluant depuis une semaine :
   - En service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique ;
   - Avec oxygéno-requérance définie par une SpaO2 ≤ 94 % en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
   - D'âge ≤ 70 ans ;
   - Après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale ;
     – chez les patients d'âge > 70 ans ;
     – chez les femmes enceintes.

2) La prescription de dexaméthasone, à la posologie de 6 mg/j à dose fixe, pour une durée de 10 jours au maximum :

   - À défaut, en cas de tension d'approvisionnement, de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours ;
   - ou d'hydrocortisone en dernière intention à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours (avec une décroissance possible sur 3 à 4 jours) ;
   - À défaut de données cliniques disponibles sur l'utilisation de la bétaméthasone dans le traitement du Covid-19, le HCSP ne se prononce pas sur la substitution par cette molécule.

3) Une administration de la corticothérapie par voie orale, chaque fois que cela est possible (absence de troubles digestifs, de troubles de la conscience, de troubles de déglutition), d'emblée ou en relais d'une administration intraveineuse ;

4) De ne pas prescrire de corticoïdes chez les patients non hospitalisés et chez les patients hospitalisés non oxygéno-requérants ;

5) La réalisation d'études académiques évaluant l'utilisation des corticoïdes chez des patients en ambulatoire atteints de Covid-19.

Choix des formes orales (avis du HCSP) :

S'agissant des formes orales, une étude a montré qu'il fallait administrer 6 mg de dexaméthasone *per os* pour une dose de 4 mg en IV, sur une durée de 4 jours, pour atteindre une aire sous la courbe (AUC) équivalente. Cela signifie que l'administration per os doit être a minima de 6 mg / j pour prendre le relai d'un traitement aux doses Recovery de 6 mg / jour, et qu'il est préférable de substituer d'abord par une spécialité injectable avant de recourir aux formes orales pour lesquelles la bioéquivalence est incertaine. Les spécialités orales à base de dexaméthasone ont un dosage peu adapté à la dose Recovery (Dectancyl®

dosé à 0,5 mg ou Neofordex® dosé à 40 mg). En revanche, il existe de nombreuses spécialités à base de bétaméthasone sous forme de comprimés dispersibles dosés à 2 mg (Celestene®, et spécialités génériques). La méthylprednisolone est commercialisée en comprimés dosés à 4 mg, 16 mg et 100 mg (spécialité Medrol®). Il n'existe pas de forme galénique dispersible. La prednisolone est commercialisée en comprimés dosés à 5 mg et 20 mg (spécialité Solupred®). Il existe des formes effervescentes et orodispersibles. Enfin, la prednisone, avec la spécialité Cortancyl® et ses génériques dosés à 1 mg, 5 mg et 20 mg, et l'hydrocortisone avec un générique dosé à 10 mg : ces spécialités sont les moins adaptées car la molécule est la plus éloignée notamment en termes d'équipotence et leur forme galénique n'est pas dispersible, ce qui fait qu'elles seront résorbées plus lentement.

Références

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N et al. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID 19 – preminimary report. The RECOVERY Collaborative Group. N Engl J Med . 2020 Jul 17 ; NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436 Online ahead of print.

2. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020. [cité le 5 novembre 2020] https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1

3. Haut Conseil de la Santé Publique. Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. Avis du HCSP du 19 octobre 2020. [cité le 5 novembre 2020] https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=935

✓ Remdesivir (Veklury®)

Justificatif et références

- AMM

L'AMM du remdesivir est basée principalement sur les résultats de l'étude ACTT-1 de JH Beigel (rapport final publié en septembre 2020, NEJMed), qui a montré un gain global de 4 jours d'hospitalisation sans réduction statistiquement significative de la mortalité à J14 ainsi qu'à J 28 (11,4 % *versus* 15,2 % ; HR=0,73 [0,52-1,03], NS).

- HAS

L'HAS a attribué un avis favorable au remboursement du remdesivir mais avec un SMR faible et une restriction aux patients hospitalisés requérant un apport en oxygène à faible débit.

Complément d'analyse sur le remdesivir publié par l'HAS le 20 octobre 2020 :

« En date du 8 octobre 2020, les résultats de l'analyse finale de l'étude ACTT-1 ont été publiés. Cette analyse finale des données confirme les résultats de l'analyse préliminaire avec un effet statistiquement significatif démontré sur la réduction de 5 jours du délai de rétablissement clinique (10 jours *versus* 15 jours ; HR=1,29 [1,12-1,49]), dans la population globale, mais sans impact démontré sur la mortalité à J28 (11,4 % versus 15,2 % ; HR=0,73 [0,52-1,03], NS). Les analyses en sous-groupe ont suggéré une différence statistiquement significative sur le délai de rétablissement clinique uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à faible débit à l'inclusion (7 jours *versus* 9 jours ; HR de 1,45 ; IC95% [1,18-1,79]). Les résultats annoncés le 15 octobre 2020 en pre-print de l'essai SOLIDARITY8 n'ont pas mis en évidence d'effet de ce médicament par rapport aux soins standards sur la mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19. »

Publications de l'OMS sur le Remdesivir et sur les résultats de l'essai Solidarity

L'OMS ne recommande pas l'administration de remdesivir aux patients COVID-19

L'OMS a publié une recommandation conditionnelle contre l'administration de remdesivir aux patients hospitalisés, quelle que soit la gravité de leurs symptômes, dans la mesure où rien ne prouve à ce jour que le remdesivir améliore pour ces patients les chances de survie et les autres résultats sanitaires.

Cette recommandation, rendue publique le 20 novembre, est inscrite dans les lignes directrices évolutives sur la prise en charge clinique des patients COVID-19. Elle a été rédigée par un groupe international chargé de l'élaboration des lignes directrices composé de 28 experts des soins cliniques, 4 patients partenaires et un déontologue.

Les lignes directrices ont été élaborées en collaboration avec la fondation à but non lucratif Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC), qui a fourni un appui méthodologique. Elles constituent une véritable innovation qui permet d'agir dans le respect des normes scientifiques avec la célérité requise pour riposter à une pandémie en cours.

Les travaux ont commencé le 15 octobre, date à laquelle ont été publiés les résultats préliminaires de l'essai Solidarity de l'OMS. Les données étudiées par le groupe comprenaient les résultats de cet essai, ainsi que trois autres essais contrôlés randomisés. Au total, les données portant sur 7000 patients étudiés dans le cadre de ces quatre études ont été prises en compte.

Les éléments de preuve ne laissent entrevoir aucun effet significatif sur la mortalité, le recours à la ventilation mécanique, l'accélération de l'amélioration de l'état clinique et d'autres résultats sanitaires importants du côté du patient.

Le groupe chargé de l'élaboration des lignes directrices a admis qu'il fallait poursuivre les recherches, en particulier afin d'améliorer la fiabilité des preuves pour des groupes de patients en particulier. Il est en faveur de la poursuite du recrutement de patients dans des essais évaluant l'efficacité du remdesivir.

* Une recommandation conditionnelle est publiée lorsque les données factuelles relatives aux bénéfices et aux risques d'une intervention ne sont pas absolument certaines. Dans le cas présent, il s'agit d'une recommandation conditionnelle contre l'administration de remdesivir. Cela signifie qu'il n'existe pas assez de preuves pour appuyer son utilisation.

Essai clinique Solidarity de traitements contre la COVID-19

L'essai Solidarity, coordonné par l'OMS a inclus 11330 patients COVID+ chez qui ont été comparés par rapport à une prise en charge standard, les effets de différents traitements : le remdesivir, l'hydroxychloroquine, le lopinavir et l'interféron (+ l'association lopinavir-interféron). Aucun de ces traitements n'a réduit la mortalité par comparaison avec le groupe témoin: 301 décès /2743 patients traités dans le groupe remdesivir versus 303 décès / 2708 dans le groupe témoin (soit 11% dans chacun des deux groupes, rapport des taux de mortalité = 0.95 , IC95% : 0.81 – 1.11, p=0.50). De plus aucun des traitements testés n'a réduit ni le recours à la ventilation mécanique (295 patients sous remdesivir versus 284 dans le groupe témoin) ni la durée d'hospitalisation. Cette dernière a été même plutôt ralongée d'un à trois jours dans les différents groupes testés par rapport au groupe témoin.

Avis du Haut Conseil de Santé Publique (mise à jour du 25 novembre 2020)

Au sujet du remdésivir, le HCSP retient qu'il n'existe à ce jour aucune donnée permettant d'évaluer son efficacité sur la cinétique d'excrétion virale Sars-CoV-2 évaluée par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé ou respiratoire bas, "dans l'ensemble des essais ayant inclus des milliers de patients, y compris les essais randomisés, en dehors d'un essai randomisé contre placebo mené en Chine, interrompu prématurément et ne montrant pas de bénéfice du remdésivir".

En outre les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité du remdésivir en tout début d'évolution de la maladie -moment où l'effet antiviral est attendu.

Il existe par ailleurs peu de données de sécurité d'emploi chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, les femmes enceintes, ni sur les interactions médicamenteuses.

Si un bénéfice du remdésivir a été mis en évidence "en termes de délai d'amélioration clinique à J15 chez les patients atteints de Covid-19 avec pneumonie nécessitant une oxygénothérapie conventionnelle, plus court de 5 jours, et en termes de mortalité à J15, mais pas à J28", "il n'existe aucun rationnel et aucune donnée en faveur d'une efficacité du traitement administré tardivement dans l'évolution de la maladie (après 10 jours)", estime le HCSP.

"La prudence s'impose quant à l'interprétation des analyses non stratifiées a priori par le protocole d'une étude", souligne-t-il.

En conséquence, il recommande de ne pas prescrire le remdésivir, quelles que soient la situation clinique et les modalités de prise en charge des patients, en dehors des essais cliniques randomisés.

Il invite les promoteurs des essais cliniques à "mettre rapidement à disposition les données virologiques recueillies lors des essais cliniques randomisés dont les résultats ont été publiés".

Références

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al,. Remdesivir for the treatment of covid-19 – final report. N E J Med October 8, 2020, 1-14 doi: 10.1056/NEJMoa2007764

2. EMA. RCP pour le remdesivir (Veklury®). [Cité le 5 novembre 2020] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_fr.pdf

3. HAS. Avis de la commission de transparence du 16 septembre 2020. [Cité le 5 novembre 2020] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201793/fr/veklury

4. FDA. FDA's approval of Veklury (remdesivir) for the treatment of COVID-19—The Science of Safety and Effectiveness. [Cité le 5 novembre 2020] https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fdas-approval-veklury-remdesivir-treatment-covid-19-science-safety-and-effectiveness

5. Wang Y, Zhang D, Du G, Diu R, Zhao J, Jin Yet al. Remdesivir in adults wih severe COVID1- : a randomised double-blind, placebo-controlled multicentre trial. Lancet. 2020 16-22 May; 395(10236): 1569–1578.Published online 2020 Apr 29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9

6. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 —Interim WHO Solidarity Trial Results. N E J Med December 2, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2023184

7. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020 [cité le 7 décembre 2020] https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=954

✓ Tocilizumab (Roactemra®)

Justificatif

- Littérature scientifique

De par ses propriétés anti – IL6 le tocilizumab pourrait apporter un bénéfice thérapeutique chez les patients COVID+ hospitalisés avec pneumopathie modérée à sévère mais ne requérant pas d'apport d'oxygène à haut débit (> 6 L/min) ni d'assistance respiratoire (ventilation non invasive ou ventilation mécanique) en réduisant la durée d'hospitalisation (réduction de 8 jours dans l'étude COVACTA) ainsi que le recours à la ventilation mécanique.

Cependant, l'étude COVACTA n'a pas mis en évidence de bénéfice sur l'amélioration de l'état clinique des patients, évalués à l'aide d'une échelle ordinale à 7 catégories à la semaine 4 (critère de jugement principal) *versus* placebo : OR = 1,19, IC95% [0,81, 1,76], NS, ni sur la mortalité à la semaine 4 (critère de jugement secondaire) : 19,7 % *versus* 19,4 % ; différence de 0,3 %, IC95% [-7,6 %, 8,2 %], NS.

L'incidence du recours à la ventilation mécanique chez les patients initialement sous oxygène simple est de 27,9% *versus* 36,7% sous placebo dans l'étude COVACTA, 17% *versus* 27% des patients à J14 dans l'étude CORIMUNO (décès ou recours à la ventilation mécanique), et enfin réduction de 44% des décès ou recours à la ventilation mécanique dans l'étude EMPACTA.

Dans les deux dernières études randomisées *versus* placebo aucun bénéfice thérapeutique ne peut être observé. Dans l'étude de Stone et al, randomisée *versus* placebo, publiée dans le NEJMed le 20 octobre 2020, la mortalité globale n'est pas réduite par le tocilizumab comparé au placebo et l'étude est considérée dans son ensemble comme négative sur l'ensemble des paramètres testés. Le recours à la ventilation mécanique a été de 6,8% dans le groupe tocilizumab *versus* 10% dans le groupe placebo à J28, HR 0,64 (0,26 – 1,62).

Dans l'étude de Salvarani et al publiée dans le JAMA Intern Med en octobre 2020 (étude randomisée ouverte tocilizumab *versus* traitement standard chez 126 patients), il n'y a aucun effet observé sur l'aggravation clinique des patients (critère composite incluant la mortalité et le passage à la ventilation mécanique) : 28,3% avec tocilizumab *versus* 27,0% traitement standard.

Ces études randomisées ont fait suite à de très nombreuses études cliniques observationnelles rétrospectives ou comparatives non randomisées (plus d'une trentaine d'études publiées). Dans ces études, la tendance observée est plutôt favorable pour la mortalité et le recours à la ventilation mécanique. C'est le cas de la dernière étude publiée de Gupta S et al. Dans cette analyse rétrospective des patients traités par tocilizumab (n = 433) au sein d'une large cohorte de patients COVID+ (n= 3924 patients) la mortalité à 30 jours est de 27,5% avec le tocilizumab et de 37,1% dans le groupe témoin.

La récente publication de DE Leisman et al publiée dans The Lancet le 16 octobre 2020 montre que l'élévation des cytokines (IL6 en particulier) au cours des pneumopathies sévères dues au COVID est beaucoup moins importante qu'au cours des syndrômes de détresse respiratoire non liés au COVID, qu'au cours des infections graves ou encore au cours des syndrômes de relargage de cytokines post traitement par « CAR-Tcells ». Ceci pourrait expliquer la difficulté de mise en évidence d'un bénéfice thérapeutique avec une stratégie anti IL6 comme avec le tocilizumab ou d'autres anti IL6 (sarilumab) pour traiter les patients présentant les formes sévères de COVID.

- Analyse des données sur le tocilizumab par l'HAS (avis du 20 octobre 2020)

Une méta-analyse chinoise 35 a évalué l'efficacité du tocilizumab pour le traitement de la COVID-19 sévère. Sept études rétrospectives portant sur 592 patients adultes atteints de COVID-19 sévère, dont 240 dans le groupe tocilizumab et 352 dans le groupe témoin, ont été recrutées. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la mortalité toutes causes entre le groupe tocilizumab (16,3 % ; 39/240) et le groupe contrôle (24,1 % ; 85/352) : RR = 0,62 ; IC95% [0,31–1,22], NS, I 2 = 68 %. Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le risque d'admission en unité de soins intensifs (USI) : 35,1 % *versus* 15,8 %; RR = 1,51 ; IC95% [0,33 - 6,78]; I2 = 86 % ; le besoin en ventilation mécanique : 32,4 % *versus* 28,6 %; RR = 0,82 ; IC95% [0,14 - 4,94]; I2 = 91 %. Les auteurs concluent que : *« Sur la base de preuves de faible qualité, il n'y a aucune preuve concluante que le tocilizumab apporterait un bénéfice supplémentaire aux patients atteints de COVID-19 sévère. Par conséquent, toute recommandation supplémentaire de tocilizumab pour les cas de COVID-19 doit être interrompue jusqu'à ce que des preuves de haute qualité provenant d'essais contrôlés randomisés soient disponibles ».* Par ailleurs, une étude de phase III internationale COVACTA (article en pre-print) 36 randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance du tocilizumab IV par rapport au placebo chez les patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie sévère associée à la COVID-19. Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice sur l'amélioration de l'état clinique des patients, évalués à l'aide d'une échelle ordinale à 7 catégories à la semaine 4 (critère de jugement principal) *versus* placebo : OR = 1,19, IC95% [0,81, 1,76], NS, ni sur la mortalité à la semaine 4 (critère de jugement secondaire) : 19,7 % *versus* 19,4 % ; différence de 0,3 %, IC95% [-7,6 %, 8,2 %], NS.

Le 18 septembre 2020, des résultats positifs sur la ventilation mécanique au jour 28 ont été annoncés pour une étude de phase III internationale (EMPACTA) randomisée, en double aveugle, chez des patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie associée à la COVID-19. La proportion cumulée de patients ayant progressé vers la ventilation mécanique ou le décès au jour 28 (critère de jugement principal) a été de 12,2 % dans le groupe tocilizumab contre 19,3 % dans le groupe placebo (HR = 0,56 ; IC95% [0,32-0,97], p = 0,0348), soit une réduction relative de 44 %. En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'impact sur la mortalité à J28 (10,4 % *versus* 8,6 % ; différence = 2.0 % IC95% [- 5.2 %, 7.8 %], NS) ; le délai médian de sortie d'hospitalisation à J28 (6 jours *versus* 7,5 jours ; HR = 1,16 [0,90 – 1,48], NS) ; et le délai médian d'amélioration clinique à J28 (6 jours *versus* 7 jours ; HR = 1,15 [0,90 – 1,47], NS)

Avis du Haut Conseil de Santé Publique (mise à jour du 25 novembre 2020)

Pour le tocilizumab, le HCSP souligne que les données relatives à son utilisation dans le Covid-19 sont "actuellement très limitées". L'analyse des publications et des essais cliniques ne permet pas de recommander son utilisation dans le traitement de la pneumonie à Sars-CoV-2.

Quant aux effets observés sur le recours à la ventilation mécanique invasive chez les patients de gravité modérée (oxygénothérapie de plus de 6 L/min et à haut débit hospitalisés ou non en réanimation), ils sont "trop hétérogènes" d'une étude à une autre pour conclure ou formuler des recommandations.

L'identification de populations cibles n'est pas possible non plus.

Le HCSP recommande dès lors de "ne pas prescrire de tocilizumab en dehors du cadre d'essai clinique", et de "réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les cibles éventuelles".

Il émet toutefois un avis d'experts, selon lequel "en cas d'aggravation incontrôlée en dépit d'un traitement standard incluant la dexaméthasone, en situation de sauvetage chez des patients présentant un état hyper-inflammatoire persistant (fièvre, CRP élevée, ferritine élevée), en l'absence de surinfection bactérienne ou

fungique, l'utilisation du tocilizumab pourrait être laissée à la responsabilité du prescripteur après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque avec une équipe extérieure disposant de l'expertise (ESR, RCP régionale…).

Le HCSP rappelle que ces recommandations sont temporaires, faites en fonction de l'état des connaissances au moment de leur élaboration, et qu'elles sont amenées à évoluer en fonction de ces connaissances.

Références

1. Rosas I, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Baghani S et al. (COVACTA) Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442

2. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Tocilizumab in adults hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia : an open-label randomized controlled trial. CORIMUNO study group on behalf of the AP-HP / Universities / Inserm COVID-19 research collaboration. JAMA Intern Med. 2020 Oct 20:e206820. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820

3. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart J et al. (EMPACTA) Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. medRxiv 2020.10.21.20210203; doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20210203

4. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Oct 21. doi: 10.1056/NEJMoa2028836

5. 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. 2020 Oct 20:e206615. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615

6. 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:e206252. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252

7. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med. 2020 Oct 16:S2213-2600(20)30404-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5

8. HAS. Veille des études cliniques publiées pour certains médicaments du Covid-19. 2020 Oct. (Cité le 5 novembre 2020] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186049/fr/veille-des-etudes-cliniques-publiees-pour-certains-medicaments-du-covid-19

9. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020 [cité le 7 décembre 2020] https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=954

✓ Place du plasma issu de patients immunisés contre le coronavirus Sars-Cov2

Références

1. Hueso T, Pouderoux C, Péré H, Beaumont AL, Raillon LA, Ader F et al. Convalescent plasma therapy for B-Cell depleted patients with protracted COVID-19 disease. Blood. 2020 Sep 21:blood.2020008423. doi: 10.1182/blood.2020008423

2. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C et al . A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. N Eng J Med 24 November 2020. DOI : 10.1056/NEJMoa2031304

3. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, on behalf of the PACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ. 2020 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939.

4. Li L, ZhangW, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Aug 4;324(5):460-470. doi: 10.1001/jama.2020.10044.

5. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. medRxiv 2020.11.20.20234013; doi: https://doi.org/10.1101/2020.11.20.20234013

6. Gharbharan A, Jordans C C.E., GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema F P.N. et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv 2020.07.01.20139857; doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857

✓ Antibiothérapie

Références

Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Agence française de sécurité sanitaire (Afssaps), Société de pneumologie de langue française (SRLF). Mise au point : antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte : Pneumonie aiguë communautaire et Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive. 2010 [Cité le 5 novembre 2020] https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdfAnnexe 2

✓ Autres traitements

Avis du Haut Conseil de Santé Publique (mise à jour du 25 novembre 2020)

Hydroxychloroquine (avec ou sans azythromycine)

Concernant l'hydroxychloroquine, "à ce jour, et en complément des analyses figurant dans les avis antérieurs, ni les données pré-cliniques et en particulier les études sur modèle de primates non humains, ni l'analyse des études randomisées contrôlées y compris celles récemment publiées, ne permettent l'identification d'étude méthodologiquement robuste pour étayer la possible utilisation d'HCQ avec ou sans azithromycine, en ambulatoire comme en hospitalisation, que ce soit en curatif, en pré-exposition ou en post-exposition".

Le haut conseil appelle en outre à la prudence face aux données de pharmacovigilance "en raison des effets indésirables potentiellement graves, en particulier cardio-vasculaires".

Il préconise donc de "ne pas prescrire, en ambulatoire comme en hospitalisation, que ce soit en curatif (y compris en phase précoce), en pré-exposition ou en post-exposition, de chloroquine ou d'hydroxychloroquine, seule ou en association à l'azithromycine".

Références

Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020 [cité le 7 décembre 2020] https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=954

✓ Femme enceinte

1. Peyronnet V, Sibiude J, Huissoud C, Lescure FX, Lucet JC, Mandelbrot L et al. Infection par me SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes. Actualisation de l'état de connaissances et de la proposition de prise en charge. CNGOF.Gynecol Obstet Fertil Senol. 2020 Dec;48(12):858-870. doi: 10.1016/j.gofs.2020.10.001.

2. Collège national des gynécologues et obstétriciens français Recommandations pour la pratique clinique Post-partum. 2015 [Cité le 8 décembre 2020] http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/apercu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F2015%252F2015-RPC-POSTPARTUM.pdf&i=21930

Annexe 2 :

Oxygénothérapie à haut débit en dehors des soins critiques

Groupe de travail inter-collégiales AP-HP

Coordination : Pr Jean-Damien Ricard (Médecine Intensive Réanimation, Louis Mourier)

Rédaction : Dr Hélène Vallet (Gériatrie, St-Antoine), Pr Guillaume Carteaux (Médecine Intensive Réanimation, Henri Mondor), Pr Jean-Damien Ricard (Médecine Intensive Réanimation, Louis Mourier), Pr Jean-Michel Constantin (Anesthésie Réanimation Médecine PériOpératoire, Pitié-Salpêtrière), Pr Xavier Lescure (Maladies Infectieuses, Bichat), Dr Benjamin Planquette (Pneumologie, Georges Pompidou), Pr Dominique Pateron (Médecine d'urgence, Saint-Antoine).

Relecture : Pr Antoine Vieillard-Baron (Médecine Intensive Réanimation, Ambroise Paré), Pr Marc Samama (Anesthésie Réanimation Médecine PériOpératoire, Cochin), Pr Frédéric Adnet (Médecine d'urgence, Avicenne)

Principes généraux

1) Privilégier – autant que faire se peut – la réalisation de l'OHD en soins critiques, dès lors qu'une ventilation invasive est envisagée en cas d'échec de l'OHD

2) Dans certains services aguerris à cette technique et possédant déjà des dispositifs et du personnel formé (Structures d'urgence, Services de Pneumologie par exemple), l'OHD peut s'envisager, y compris pour des patients pleinement réanimatoires

3) Le parc précis des dispositifs d'OHD doit être établi préalablement

4) Une centralisation des dispositifs est souhaitable

5) Il est impératif d'avoir statué sur l'intubation ou non, avant la mise en route de l'OHD. Cette décision est prise en respectant les souhaits du patient, en l'en informant ainsi que ses proches.

6) Quel que soit l'environnement dans lequel est réalisé cette technique, les personnels paramédicaux et médicaux sont formés

7) Il est indispensable de s'assurer auprès des services techniques et du biomédical, en lien avec la pharmacie, que l'utilisation simultanée de plusieurs dispositifs en salle ne pose pas de problème technique en matière de débit d'O_2

8) Il est important de rappeler aux familles qu'il s'agit d'une thérapeutique d'exception

Recours à l'oxygénothérapie à haut débit (OHD) ou à la CPAP en dehors des soins critiques

Trois aspects doivent être considérés:

1- **Personnalisation du projet de soins** :

Il est proposé en premier lieu de préciser le projet thérapeutique et les objectifs de traitements de façon collégiale, au mieux en intégrant le patient et ses proches dans les décisions. Ainsi, toute initiation d'un support non invasif d'oxygénation (OHD ou CPAP) en dehors de la réanimation doit faire l'objet d'une concertation entre le médecin du secteur concerné et un médecin réanimateur.

La personnalisation du projet de soins suivante, adaptée de la classification de la *Society of Critical Care Medicine* relative à la ventilation non invasive, peut être proposée, notamment chez le patient de gériatrie:

1) Projet « Réanimation » : Recours à l'OHD ou à la CPAP sans limitation *a priori* des thérapeutiques de réanimation.
2) Projet « Surveillance Continue » : Recours à l'OHD ou à la CPAP bien que la ventilation invasive ne fasse pas partie du projet thérapeutique.
3) Projet « Conventionnel » : Le recours à l'OHD ou à la CPAP ne fait pas partie du projet de soins.

Rappelons les éléments d'évaluation proposés par le groupe de travail « Ethique » des collégiales de médecine intensive-réanimation, d'anesthésie-réanimation, et de médecine d'urgence, qui informent la personnalisation collégiale du projet de soin :

A. Le respect des valeurs et des préférences et du patient

B. La prise en compte de l'état antérieur du patient, en particulier :
   i. sa fragilité à évaluer par le score de fragilité clinique (CFS) et son autonomie fonctionnelle : par exemple un CFS ≤ 2 est généralement nécessaire pour qu'un patient par ailleurs âgé puisse potentiellement bénéficier d'un projet « Réanimation », un CFS ≤ 4 peut généralement autoriser un projet « Soins continus », et un CFS ≥ 5 oriente généralement vers un projet « Conventionnel ». (cf CFS en fin de document)
   ii. ses comorbidités
   iii. son état neurocognitif : par exemple les patients porteurs d'un trouble neurocognitif majeur sévère (MMS<10) et/ou les patients déambulants rend généralement impossible tout projet d'admission en soins intensifs
C. La prise en compte de sa sévérité actuelle
D. L'évaluation de son confort physique et psychologique et de son besoin d'être soulagé.

Cette évaluation devrait se faire, autant que possible, de manière conjointe entre l'urgentiste, le réanimateur et le médecin du secteur de soin concerné

Quel que soit le projet de soins initialement proposé, celui-ci est réévalué quotidiennement, en prenant notamment en considération les altérations physiologiques progressives au cours de l'hospitalisation.

2- Lieu de réalisation de ces techniques

Ce lieu dépend de la personnalisation du projet de soins et des ressources disponibles.

A. Pas de dépassement des capacitaires de soins critiques

1) Projet « Réanimation » : L'OHD ou la CPAP sont réalisées en Unité de Surveillance Continue ou en Réanimation.
2) Projet « Surveillance Continue » : L'OHD ou la CPAP sont réalisées en Unité de Surveillance Continue.
3) Projet « Conventionnel » : Il n'est pas proposé de recourir à l'OHD ni à la CPAP. Chez ces patients, l'oxygénothérapie standard est poursuivie en salle.

B. Dépassement des capacitaires de soins critiques

Il est proposé de recourir à l'OHD ou à la CPAP en secteur de soin, en débutant par les patients ayant un projet « Surveillance Continue » afin de maintenir autant que possible les patients ayant un projet « Réanimation » dans les Unités de Surveillance Continue et de Réanimation.

Dans ce cas-là, l'indication de l'OHD ou de la CPAP doit se faire en concertation avec le réanimateur. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance doit se faire de manière quotidienne par le médecin du secteur concerné. Le réanimateur pourra être concerté à tout moment en cas de besoin.

Les familles seront clairement informées du caractère exceptionnel du recours à ce type de technique intensive en hospitalisation conventionnelle et de la possibilité de son arrêt en cas d'inefficacité ou d'inconfort.

3. Formation et usage pratique

L'usage de l'OHD et de la CPAP nécessite une formation des équipes avant son utilisation. Dans la mesure du possible, les médecins devraient pouvoir être formés par les médecins réanimateurs. Les équipes IDE pourraient être formées par le fournisseur ou par les médecins préalablement formés.

Les réglages de l'OHD devraient être confiés aux médecins uniquement. La surveillance de l'OHD (fréquence, variables pertinentes à recueillir et critères d'appel du réanimateur) doit être établie avant la mise en place de la technique en dehors des soins critiques.

D'une manière générale, la mise en place de l'OHD et de la CPAP ne doit pas mettre en tension les équipes paramédicales.

Une check-list de mise en route de l'OHD est proposée ci-dessous :

	Oui	Non	Non Adapté	A réévaluer
Hypoxémie non corrigée sous O_2				
Place disponible en soins critiques				
Patient confortable				
Score de fragilité ≥ 5				
Troubles cognitifs				
Réanimateurs informés				
Transfert en Réanimation si dégradation				
Transfert en USC si dégradation				
Intubation prévue si dégradation				
Famille informée du projet.				
Patient informé du projet.				
Pas de limitation technique en secteur de soin.				

Score de fragilité (Clinical Frailty Scale)

Clinical Frailty Scale

1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.

2 Well – People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.

3 Managing Well – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.

4 Vulnerable – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being "slowed up", and/or being tired during the day.

5 Mildly Frail – These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.

6 Moderately Frail – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.

7 Severely Frail – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).

8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.

9 Terminally Ill – Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise evidently frail.

Scoring frailty in people with dementia

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia,** recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia,** they cannot do personal care without help.

Annexe 3 : Essais cliniques à promotion AP-HP en cours de réalisation.

Il convient de favoriser autant que faire se peut l'inclusion des patients dans ces essais

Acronyme	Titre projet	produit	Investigateur coordinateur (IC)	Hôpital IC	Nombre de sujets prévus
CORIPLASM	Cohort multiple Randomized open-label control trial of Immunomodulatory drugs and other treatments in COVID-19 patients (CORIMUNO-19 study) Plasmas de convalescents	Plasmas de convalescents	**Karine Lacombe**	SAINT-ANTOINE	120
CORIMUNO-TOCIDEX	Cohort multiple Randomized open-label control trial of Immunomodulatory drugs and other treatments in COVID-19 patients (CORIMUNO-19 study) TOCILIZUMAB / Dexamethasone	TOCILIZUMAB / Dexamethasone	**Olivier Hermine**	NECKER	120
ACORES-2	Effet de l'arrêt des IEC ou des ARA2 sur le risque d'évènements chez les patients hospitalisés pour une infection au virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) : l'essai randomisé ACORES-2	arrêt IEC/ARA2	**Gilles Montalescot**	PITIE SALPETRIERE	554
COVIDICUS	Dexamethasone et stratégies d'oxygénation des patients hospitalisés en réanimation atteints de pneumonies à Covid-19	Dexamethasone	**Jean-François Timsit**	BICHAT	550
INHASCO	Protective role of inhaled steroids for COVID-19 infection	Budésonide et fumarate de formotérol dihydraté	**Camille Taille**	BICHAT	436

REMAPCAPCovid19	Analyse des bénéfices et risques de l'hydrocortisone dans l'infection respiratoire aigüe liée au coronavirus covid19 au sein de la platform trial Internationale REMAP-CAP	**en attente du retour Reacting pour ouvrir ces domaines** Antibiotiques, Antibiotiques - Macrolides, Suppléance ventilatoire, Antiviraux pour le virus de l'influenza ainsi que cinq autres domaines dédiés spécifiquement aux patients avec infection suspectée ou confirmée COVID-19 – antiviraux, anticoagulants, statines, antiagrégants plaquettaires, immuno-modulateurs	**Djillali Annane**	RAYMOND POINCARE	152
MULTI-COV	Utilisation d'une PCR MULTIplex respiratoire et de la procalcitonine pour réduire l'exposition aux antibiotiques au cours de la pneumonie grave à COVID-19 : un essai contrôlé randomisé, en ouvert, en groupes parallèles, multicentrique	PCR MULTIplex respiratoire et procalcitonine	**Murielle Fartoukh**	TENON	194
ENACOVID	Efficacité du naproxen en addition dans le traitement des patients sévères atteint de l'infection par le COVID-19	Naproxen	**Frederic Adnet**	AVICENNE	584
PROVID	Effet du positionnement en décubitus ventral chez des patients en ventilation spontanée avec pneumopathie hypoxemiante à COVID 19	positionnement en décubitus ventral	**Anatole Harrois**	BICETRE	500

AIRVM COVID	Efficacy of Intravenous almitrine in reducing the need for mechanical ventilation in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19-related pneumonia: A randomized controlled doubleblind study	Almitrine	**Yonathan Freund**	PITIE SALPETRIERE	212
LILIADE-COVID	Low dose of IL-2 In Acute respiratory DistrEss syndrome related to COVID-19	IL2 faible dose	**Jean-Michel Constantin**	PITIE-SALPETRIERE	30
NINTECOR	Nintédanib pour le traitement de la fibrose pulmonaire induite par le coronavirus SARS-CoV-2	Nintédanib	**Bruno Crestani**	BICHAT	250
NICOVID-REA	Efficacité de la nicotine en traitement de l'infection COVID-19 chez les patients en réanimation	patch de nicotine	**Alain Combes**	PITIE SALPETIERE	220
NICOVID	Evaluation de l'efficacité des patches de nicotine dans l'infection à SARS-COV2	patch de nicotine	**Zahir Amoura**	PITIE-SALPETRIERE	220
FX-COVID	Intérêt du FX06 dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte dû à une infection par Covid-19	FX06	**Nicolas Brechot**	PITIE-SALPETRIERE	50
CYCLOVID	A Randomized, Open-label, Investigator-Initiated, Proof-of-Concept Phase 2 study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability of Debio025 (alisporivir) plus Standard of Care (SOC) as Compared to SOC for the treatment of hospitalized Patients with medium to severe infections due to SARS-CoV-2 (COVID-19 infections), excluding patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and/or need for mechanical ventilation.	Alosporivir	**Jean-Michel Pawlotski**	HENRI MONDOR	100

CAMOVID	Essai multicentrique à deux bras parallèles randomisé 1:1, en double aveugle versus placebo, pourévaluer l'efficacité et la tolérance du camostat mesylate pour le traitement de l'infection à SARSCoV-2 chez des patients adultes ambulatoires (essai CAMOVID)	Camostat	**David Boutboul**	SAINT-LOUIS	596

Liens d'intérêt des cinq dernières années des auteurs de ces préconisations + liens d'intérêt des auteurs du document sur l'oxygénothérapie à haut débit en dehors des soins critiques

1- Liens avec les laboratoires pharmaceutiques (médicaments et dispositifs médicaux) en relation avec la COVID

Jean Michel Constantin : Fisher-Paykel, Drager, GE Healthcare

Jean Michel Molina : Gilead

Jean-Damien Ricard : Fisher&Paykel

Marc Samama : Avant 2017 : Daiichi-Sankyo, Bayer

Olivier Sanchez : Sanofi

2- Liens avec les laboratoires pharmaceutiques (médicaments et dispositifs médicaux) sans relation avec la COVID

Frédéric Adnet : Novartis et Mundipharma

Jacques Boddaert : Amgen, Baxter, Vifor pharma, BMS, Nutricia, Lilly

Guillaume Carteaux : Air Liquide Medical System, Löwenstein, Fisher and Paykel, Medtronic

Eric Caumes : Takeda, MSD, Pfizer, Zambon

Caroline Charlier : ViiV, Gilead, Icomed, Janssen, CSL-Behring

Jean Michel Constantin : LFB, MSD, Baxter, Maquet, Fresenius-Kabi, Hospal, Orion, Astellas, Abbott, Viasys, Alere, Edwards, Pfizer, Philips, Hamilton, Massimo, BBraun, Bird-Corporation, Astute Medical , Sedana Medical.

Olivier Drunat : aucun lien d'intérêt

Isabelle Fusier : aucun lien d'intérêt

Olivier Hermine : AB science, Inatherys, Novartis, Alexion, Celgene, BMS, Takeda, Inate pharma

Dominique Israel-Biet : Boehringer-Ingelheim, Roche, Galapagos

Karine Lacombe : MSD, ViiV, Healthcare, Jannssen, Gilead, Abbvie

Philippe Lechat : Pfizer, Lilly, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Air Liquide, Medday

Xavier Lescure : Gilead, MSD, Biomérieux

Olivier Lortholary : Merck, Pfizer, Gilead, Astellas, F2G

Jean Michel Molina : Merck, ViiV, Aelix, Sanofi, Janssen

David Montani : Acceleron, Actelion, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, GSK, Incyte Biosciences, Jazz Pharmaceuticals, MSD, Novartis, Pfizer, Roche

Dominique Pateron : Sanofi

Pascal Paubel : aucun lien d'intérêt

Eric Pautas : BMS, Merck, Daichi, Bayer, Vifor

Catherine Paugam : Baxter (Gambro-Hospal), MSD

Benjamin Planquette : Aucun lien d'intérêt

Jean-Damien Ricard : Hamilton

Marc Samama : Medtronic, Octapharma

Olivier Sanchez : Bayer, BMS, Pfizer, Sanofi-Aventis, Daiichi Sankyo, Boston Scientific, BTG, Chiesi, Boehringer-Ingelheim, MSD

David Smadja : Bayer, Alliance PMS-Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Leo-Pharma, Aspen, Carmat

Hélène Vallet : Aucun lien d'intérêt

Antoine Viellard-Baron : GSK

Daniel Vittecoq : aucun lien d'intérêt

Yazdan Yazdanpanah : Gilead, ViiV, Janssen, Abbvie.