

Cet outil clinique s'adresse principalement aux cliniciens. Il est fourni à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du clinicien qui exerce les activités qui lui sont réservées par la loi ou par un règlement. Le contenu repose sur une revue systématique rapide en continu de la littérature scientifique disponible au moment de sa réalisation et il est soutenu par le savoir et l'expérience d'experts québécois. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cet outil, qui se veut complémentaire aux autres documents de l'INESSS. Pour plus de détails, consulter [inesss.qc.ca/COVID-19](https://inesss.qc.ca/COVID-19).

## PRÉSENTATION CLINIQUE

→ Pour la liste des symptômes et signes de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) consulter le tableau disponible [ici](#).

### ÉCHELLE DE PROGRESSION CLINIQUE

Échelle ordinale de l'OMS <sup>1</sup>	Catégorisation	
	Stade	Échelon
1. En communauté, asymptomatique, ARN viral détecté 2. En communauté, symptomatique, sans besoin d'assistance 3. En communauté, symptomatique, besoin d'assistance 4. Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation <sup>2</sup> 5. Hospitalisé, état nécessitant une oxygénation par masque ou lunette nasale (O <sub>2</sub> +)	Léger	1, 2 ou 3
6. Hospitalisé, état nécessitant une oxygénation nasale à haut débit <b>OU</b> une ventilation mécanique non invasive (O <sub>2</sub> ++) 7. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 150 <b>OU</b> SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 200 [O <sub>2</sub> +++]) <b>ET</b> une intubation	Modéré	4 ou 5
8. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150 <b>OU</b> SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 [O <sub>2</sub> +++]) <b>OU</b> un vasopresseur 9. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150 [O <sub>2</sub> +++]) <b>ET</b> un vasopresseur <b>OU</b> une dialyse OU ECMO 10. Mort	Sévère à critique	6, 7, 8, ou 9

1. WHO Working Group. *A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research*. The Lancet Infectious diseases 2020;20(8):e192-e7.

2. Si le sujet est hospitalisé uniquement pour un isolement (sans besoin d'oxygénation ou de soins médicaux), le classer comme sujet en communauté.

Acronymes et abréviations : pO<sub>2</sub> : pression partielle en oxygène; FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée en oxygène; SpO<sub>2</sub> : saturation pulsée en oxygène; ECMO : oxygénation extracorporelle par membrane

## REMDÉSIVIR

- Santé Canada autorise, avec conditions, l'usage du remdésivir pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie.
- Le remdésivir (ou GS-5734) est un analogue de l'adénosine. Il génère un métabolite nucléosidique qui peut être incorporé dans l'ARN viral et inhiber la réplication des virus à ARN sensible.
- Il a été initialement développé pour inhiber la multiplication virale du virus Ebola. Il possède une activité antivirale contre, entre autres, le SRAS-CoV, le MERS-CoV et le virus respiratoire syncytial (VRS).
- Des études réalisées in vitro montrent que le remdésivir exerce une forte activité inhibitrice sur la réplication du SRAS-CoV-2.
- Cet antiviral n'a aucun effet immunomodulateur.

## ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES AU TRAITEMENT

→ Pour les analyses de laboratoire pertinentes dans le contexte de la COVID-19 chez les adultes, consulter le tableau disponible [ici](#).

### ANALYSES DE LABORATOIRE AVANT ET APRÈS L'AMORCE DU TRAITEMENT AU REMDÉSIVIR

Analyse	Avant l'amorce	Après l'amorce
Alanine aminotransférase (ALT)	✓	Quotidienne
Autres tests de la fonction hépatique (p. ex. phosphatase alcaline [PA], bilirubine conjuguées)	–	PRN <sup>1</sup>
Clairance de la créatinine (calcul du débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe])	✓	Quotidienne
Ratio normalisé international (RNI)	–	PRN <sup>1</sup>

1. À moins que l'état du sujet ne l'exige, il est préférable de limiter la fréquence de certaines analyses normalement demandées pour diminuer le risque d'exposition des professionnels qui font les prélèvements et rationaliser l'utilisation des équipements de protection individuelle et du matériel médical.

## PRINCIPES DE TRAITEMENT

- ➔ Selon l'état actuel des connaissances, l'usage du remdésivir pourrait amener une amélioration clinique et favoriser un rétablissement plus rapide chez certains sujets en fonction de leur position sur l'échelle de progression clinique au moment de l'amorce du traitement. Toutefois, l'ampleur des avantages est relativement modeste, et de nouvelles études permettront de mieux apprécier les effets et le niveau de certitude.
- ➔ Le remdésivir n'a pas été validé par une étude adéquate quant à son effet sur le taux de mortalité.

 La représentation graphique des données scientifiques actuelles est disponible [ici](#).

- ➔ Il est important de bien déterminer l'échelon, le stade de la maladie et le délai depuis l'apparition des symptômes avant d'administrer le traitement, dans le but d'optimiser la fenêtre thérapeutique.
- ➔ Pour limiter les complications liées à l'hyperinflammation causée par l'infection, certains médicaments aux propriétés immunomodulatrices pourraient être administrés au stade sévère de la maladie. Pour connaître l'état actuel des connaissances scientifiques sur les biothérapies dirigées contre des médiateurs de l'inflammation, consulter [inesss.qc.ca/COVID-19](https://inesss.qc.ca/COVID-19).
- ➔ Pour les recommandations sur l'usage optimal des corticostéroïdes au stade sévère de la COVID-19, un outil sera bientôt disponible.
- ➔ Pour la prise en charge pharmacologique dans le contexte de l'influenza, un outil sera bientôt disponible.
- ➔ Pour la prise en charge pharmacologique dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise en communauté, consulter le [guide d'usage optimal](#).

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES




### CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES


Compte tenu des nombreuses incertitudes associées à l'état actuel des connaissances scientifiques sur la COVID-19 et les traitements à visée thérapeutique, la participation aux efforts de recherche est particulièrement importante afin de pouvoir documenter les effets des différents médicaments. Ainsi, lorsque le contexte le permet, un enrôlement dans un protocole de recherche devrait être considéré.


Considérant les difficultés d'approvisionnement, faire appel au jugement clinique pour favoriser un usage judicieux du remdésivir chez les personnes qui pourraient en bénéficier davantage.


STADE	Léger		Modéré		Sévère à critique	
			O <sub>2</sub> +	O <sub>2</sub> ++	O <sub>2</sub> +++	
Échelon à l'amorce du remdésivir <sup>1</sup>	1-2-3		4	5	6	7-8-9
≥ 12 ans <b>ET</b> ≥ 40 kg			 Considérer protocole de recherche	 Considérer dexaméthasone OU protocole de recherche	 Considérer dexaméthasone OU protocole de recherche	 Considérer dexaméthasone
< 12 ans <b>OU</b> ≥ 12 ans <b>ET</b> < 40 kg						
Grossesse / allaitement						

1. Médicament d'exception à la Liste-Établissements

 Pourrait être amorcé pour cette population. D'autres options thérapeutiques plus efficaces devraient être considérées. Un enrôlement dans un protocole de recherche devrait être une option à considérer. Selon l'état actuel des connaissances: avantage clinique sur le rétablissement; gain potentiel sur la mortalité et sur la détérioration vers une oxygénothérapie invasive; faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs. Niveau de preuve scientifique de l'efficacité: faible à modéré

 Pourrait être considéré au cas par cas pour cette population si d'autres options thérapeutiques potentiellement plus efficaces ne peuvent être administrées. Un enrôlement dans un protocole de recherche devrait être une option à considérer. Incertitude quand aux avantages cliniques selon le stade de l'infection et l'état inflammatoire. Niveau de preuve scientifique de l'efficacité: insuffisant

 Usage non recommandé pour cette population en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels selon le stade de l'infection ou parce que d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses. Un enrôlement dans un protocole de recherche pourrait être considéré. Niveau de preuve scientifique de l'efficacité: d'insuffisant à faible

 Populations exclues des études. Pourrait être considéré au cas par cas pour ces populations si les avantages surpassaient les risques. Un enrôlement dans un protocole de recherche pourrait être considéré. Niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité: insuffisant

Symboles et acronyme : O<sub>2</sub>+ : oxygénation par masque ou lunette nasale; O<sub>2</sub>++ : oxygénation nasale à haut débit OU ventilation mécanique non invasive; O<sub>2</sub>+++ : oxygénation par ventilation mécanique invasive ou ECMO

## MODALITÉS D'USAGE

REMDÉSIVIR			
Population	Posologie	Durée du traitement	Perfusion
<p>12 ans et plus <b>ET</b> 40 kg et plus selon les recommandations ci-haut</p> <p>! <i>Le moment optimal pour amorcer le traitement demeure inconnu.</i></p>	<p>200 mg, IV, DIE au jour 1 puis 100 mg IV, DIE à partir du jour 2</p> <p>! <i>Ne pas administrer par voie intramusculaire (IM)</i></p> <p>! <i>Aucun ajustement de dose n'est proposé en gériatrie</i></p>	5 jours <sup>1</sup>	<p>Volume maximal : 250 ml Solution : NaCl 0,9 % Durée de perfusion<sup>2</sup> : 30-120 min</p> <p>! <i>Lors de la perfusion, ne pas administrer le remdésivir simultanément avec d'autres médicaments.</i></p> <p>! <i>Administrer le remdésivir le jour même de sa préparation</i></p>

1. S'il n'y a pas d'amélioration après 5 jours, le traitement pourrait être prolongé jusqu'à 10 jours au maximum, selon le jugement clinique et en considérant les enjeux de disponibilités.

2. Privilégier une perfusion lente pour réduire les risques d'apparition d'effets indésirables ou d'extravasation du médicament.

## INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

<b>Contre-indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent d'allergie au remdésivir ou aux ingrédients de sa formulation (y compris les ingrédients non médicinaux) ou à un composant du contenant.</li> <li>• ALT <math>\geq</math> 5 fois la limite supérieure normale (LSN)</li> <li>• DFGe &lt; 30 ml/min</li> </ul>
<b>Précautions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DFGe &lt; 50 ml/min (la préparation contient du sulfobutyle éther <math>\beta</math>-cyclodextrine de sodium qui peut s'accumuler dans les reins des sujets chez qui la fonction rénale est diminuée.)</li> <li>• Vigilance avec la prise de médicaments qui réduisent la fonction rénale</li> </ul>
<b>Effets indésirables les plus fréquents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables liés à la perfusion (p. ex. nausées, vomissements, hypotension, tachycardie)</li> <li>• Élévation de l'ALT</li> <li>• Atteintes rénales aigües</li> </ul>
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le remdésivir est principalement et rapidement excrété dans l'urine (74 %) et dans les fèces (18 %), ce qui limite son interaction avec les cytochromes P450 (CYP).</li> <li>• Le remdésivir est un substrat des CYP 2C8, 2D6 et 3A4 <i>in vitro</i>, mais il serait majoritairement métabolisé par des hydrolases.</li> <li>• Aucune étude portant sur l'humain n'a analysé les interactions entre le remdésivir et d'autres médicaments.</li> <li>• L'administration concomitante de remdésivir et de chloroquine ou d'hydroxychloroquine n'est pas recommandée.</li> </ul>

## CRITÈRES D'ARRÊT

→ Le traitement avec le remdésivir devrait être interrompu dans les situations suivantes :

- ALT supérieure ou égale à 5 fois la LSN  
! *Le traitement pourrait être repris lorsque l'ALT redevient inférieure à 5 x LSN (tiré de la monographie).*
- Augmentation de l'ALT accompagnée d'une augmentation de la bilirubine conjuguée, de la PA ou du RNI ou de l'apparition de symptômes d'inflammation hépatique
- Signe d'une atteinte rénale avec un DFGe inférieur à 30 ml/min
- Apparition d'un autre effet indésirable majeur (p. ex. symptômes et signes d'une allergie médicamenteuse)
- À la sortie de l'hôpital

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020

Gilead Sciences I. VEKLURYMD (remdésivir)-Monographie de produit-Avis de conformité avec conditions. 2020a

Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020

Humeniuk R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, an Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. Clin Transl Sci 2020

NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines – 24 juillet 2020. États-Unis : NIH; 2020. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

Olander SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, et al. Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2020

Santé Canada. Remdesivir authorized with conditions for the treatment of patients in Canada with severe COVID-19 symptoms. 2020

Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez 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

Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell research 2020a;30(3):269-71