INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

FÉVRIER 2024

COVID-19
USAGE DU REMDÉSIVIR

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 de cliniciens québécois, qui ont contribué à sa réalisation. Les positions sur le traitement s'appliquent à une infection active et non aux affections post-COVID-19. Pour plus de détails, consulter inesss.qc.ca/COVID-19.

PRÉSENTATION CLINIQUE

- Pour une liste des symptômes et signes de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) consulter le tableau disponible ici.
- Les formes sévères de la maladie comprennent une pneumonie virale qui peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), puis vers des complications associées à de hauts niveaux de cytokines pro-inflammatoires.

ÉCHELLE DE PROGRESSION CLINIQUE

Échelle ordinale adaptée de l'OMS[1]	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[2], sans besoin d'oxygénation[3]	Léger	1, 2 ou 3
5. Hospitalisé[2], état nécessitant une oxygénation par masque ou lunette nasale (O_2+) 6. Hospitalisé[2], état nécessitant une oxygénation nasale à haut débit **OU** une ventilation mécanique non invasive (O_2++)	Modéré	4 ou 5
7. Hospitalisé[2], état nécessitant une ventilation mécanique invasive ($pO_2/FiO_2 \geq 150$ **OU** $SpO_2/FiO_2 \geq 200$ [O_2+++]) **ET** une intubation 8. Hospitalisé[2], état nécessitant une ventilation mécanique invasive ($pO_2/FiO_2 < 150$ **OU** $SpO_2/FiO_2 < 200$ [O_2+++]) **OU** un vasopresseur 9. Hospitalisé[2], état nécessitant une ventilation mécanique invasive ($pO_2/FiO_2 < 150$ [O_2+++]) **ET** un vasopresseur **OU** 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. Hospitalisé en raison de la COVID-19.
3. Si le patient est hospitalisé uniquement pour un isolement (sans besoin d'oxygénation ou de soins médicaux), le classer comme patient en communauté.

Acronymes et abréviations : pO_2 : pression partielle en oxygène; FiO_2 : fraction inspirée en oxygène; SpO_2 : saturation pulsée en oxygène; ECMO : oxygénation extracorporelle par membrane.

REMDÉSIVIR

- 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, entres 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.

© Gouvernement du Québec, février 2024.

Québec

ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES AU TRAITEMENT

- En se rendant à un point de service local, les personnes à risque de complications de la COVID-19 qui peuvent bénéficier d'un traitement antiviral ont accès gratuitement à des tests antigéniques rapides, ou à un test d'amplification des acides nucléiques pour confirmer l'infection par le SRAS-CoV-2.
- Pour les analyses de laboratoire pertinentes dans le contexte de la COVID-19 chez les adultes, consulter le tableau disponible ici.
- En présence d'insuffisance rénale ou hépatique chronique suspectée ou avérée, la pertinence de recourir à ces analyses devrait s'évaluer en considérant l'état clinique de la personne ainsi que la date des derniers résultats disponibles à son dossier.

ANALYSES DE LABORATOIRE AVANT ET APRÈS L'AMORCE DU TRAITEMENT AU REMDÉSIVIR		
Analyse	**Avant l'amorce[1]**	**Après l'amorce**
Alanine aminotransférase (ALT)	✓	PRN
Autres tests de la fonction hépatique (p. ex. phosphatase alcaline [PA], bilirubine totale + conjuguée)	PRN	PRN
Clairance de la créatinine (calcul du débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe])	✓	PRN
Ratio normalisé international (RNI)	PRN	PRN

1. Résultats antérieurs acceptables si le délai écoulé depuis la date du test est jugé raisonnable considérant l'état clinique du patient et son évolution.

POSITIONS CLINIQUES

- Les positions mises à jour reposent principalement sur l'état actuel des connaissances scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité de l'antiviral observés chez des personnes principalement infectées par Omicron, mais immunisée par la vaccination, ou une infection antérieure. Les autres aspects retenus sont le contexte épidémiologique, l'expérience clinique avec le traitement depuis près de deux ans, les résultats sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins contre la COVID-19, le fardeau populationnel des hospitalisations attribuables à la COVID-19 depuis Omicron au Québec, les enjeux organisationnels, les consultations réalisées et les recommandations d'autres organisations.

CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES

Depuis la réalisation des essais cliniques sur le remdésivir, le contexte épidémiologique, la circulation des variants et le statut vaccinal de la population ont évolué. Ainsi, les populations étudiées dans les essais cliniques diffèrent de celles qui pourraient bénéficier du remdésivir en situation réelle.

Compte tenu du manque de données cliniques disponibles, des incertitudes scientifiques demeurent concernant :

- l'efficacité du remdésivir chez les personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 dont l'état ne nécessite pas un support en oxygène;
- les personnes de moins de 18 ans, les personnes enceintes ou qui allaitent.

Les données actuellement disponibles confirment l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche visant à documenter les effets chez plusieurs sous-populations présentant des conditions à risque élevé de complications de la COVID-19.

PERSONNES À RISQUE NON HOSPITALISÉES EN RAISON DE LA COVID-19 – AUTRE OPTION

- Le nirmatrelvir/ritonavir et le remdésivir sont deux options de traitement précoce de la COVID-19. L'algorithme décisionnel permet de guider la prise de décision en fonction des particularités individuelles, des médicaments concomitants et des enjeux organisationnels.
- Pour les personnes présentant une immunosuppression sévère avec un risque accru de virémie persistante et/ou un échec thérapeutique anticipé en raison d'une immunité humorale compromise (p. ex. anti-CD20 comme rituximab), une discussion avec un ou des médecins spécialistes en immunologie ou en microbiologie-infectiologie devrait être envisagée afin de déterminer la stratégie thérapeutique optimale.

PERSONNES NON HOSPITALISÉES EN RAISON DE LA COVID-19

LE SAVIEZ-VOUS ?

Entre septembre 2022 et juin 2023, au Québec, environ 87 % des admissions à l'hôpital attribuables à la COVID-19 ont été rapportées chez les personnes de 60 ans et plus. Tous âges confondus, environ 90 % des hospitalisations attribuables à la COVID-19 ont été rapportées chez des personnes qui présentaient au moins une maladie chronique. La probabilité de contracter une infection grave nécessitant une hospitalisation est néanmoins réduite chez les personnes vaccinées ou qui possèdent une immunité hybride. Pour plus de détails sur le calendrier de vaccination contre la COVID-19 consulter les recommandations du comité sur l'immunisation du Québec.

Selon des données sur la séroprévalence publiées par l'Institut national de santé publique du Québec,

- plus de 80 % des adultes québécois auraient déjà été exposés au SRAS-CoV-2, et
- plus de 99 % ont des anticorps contre le virus (générés à la suite de la vaccination, d'une infection antérieure ou des deux).

Le risque[1] de développer des complications de la COVID-19 est d'autant plus grand si la personne présente un âge avancé et/ou plusieurs comorbidités, surtout si ces dernières ne sont pas contrôlées par la médication. L'immunité conférée par une infection antérieure et/ou la vaccination contre le SRAS-CoV-2 est un facteur qui contribue à diminuer ce risque. Toutefois, plus on s'éloigne de la dernière dose de vaccin, ou de la dernière infection, plus la protection s'estompe.

La décision de recourir au traitement repose sur le jugement clinique, après discussion avec la personne (ou un parent/tuteur légal) sur les avantages potentiels et les inconvénients de la prise du médicament, selon l'état actuel des connaissances scientifiques.

Pour connaître l'offre de service disponible localement pour la clientèle ambulatoire (pour l'administration du remdésivir), s'informer auprès de son comité régional des services pharmaceutiques.

1. Il existe des calculateurs pour estimer le risque de complications de la COVID-19 pouvant mener à une hospitalisation ou à un décès. Le QCOVID^MC risk assessment, basé notamment sur une cohorte britannique de personnes infectées par le variant Omicron entre décembre 2021 et mars 2022, en est un exemple.

STADE-ÉCHELLE ORDINALE DE L'OMS	Léger	Modéré à critique
Échelon à l'amorce du remdésivir, en alternative au nirmatrelvir/ritonavir	**2-3**	**4-5-6-7-8-9**
RISQUE ÉLEVÉ DE COMPLICATIONS DE LA COVID-19 Adulte[1] avec une immunosuppression sévère[2].	Si symptômes légers à modérés ≤ 7 jours[3,4]	Consulter le tableau pour les personnes hospitalisées en raison de la COVID-19.
RISQUE MODÉRÉ DE COMPLICATIONS DE LA COVID-19 Adulte de 60 ans et plus, selon le jugement clinique et après évaluation du risque individuel tenant compte de l'âge, de l'immunité et du nombre de maladies ou de conditions concomitantes qui augmentent le niveau de risque de complications[5] de la COVID-19 (p. ex. insuffisance rénale ou hépatique chronique, maladie cardio-pulmonaire chronique, diabète, obésité).	Si symptômes légers à modérés ≤ 7 jours[3,4] ET après évaluation du risque individuel (p. ex. risque absolu d'hospitalisation 3 % – détails section ci-haut et note 1)	
RISQUE DE FAIBLE À MODÉRÉ DE COMPLICATIONS DE LA COVID-19 Adulte de moins de 60 ans avec au moins une maladie ou condition concomitante qui augmente le niveau de risque de complications[5] de la COVID-19 (p. ex. insuffisance rénale ou hépatique chronique, maladie cardio-pulmonaire chronique, diabète, obésité), selon le jugement clinique ET après évaluation du risque individuel tenant compte de l'âge, de l'immunité et du nombre de comorbidités.	Si symptômes légers à modérés ≤ 7 jours[3,4] ET après évaluation du risque individuel (p. ex. risque absolu d'hospitalisation 3 % – détails section ci-haut et note 1)	
POPULATIONS PARTICULIÈRES Au cas par cas, selon le jugement clinique : Personne enceinte, après évaluation du risque individuel (tenant compte de l'âge, de l'immunité, du nombre de maladies ou de conditions concomitantes qui augmentent le niveau de risque de complications de la COVID-19 [p. ex. diabète, obésité] et de l'âge gestationnel) et discussion avec un spécialiste, par exemple en médecine materno-fœtale. Personne de moins de 18 ans avec au moins une maladie ou condition concomitante qui augmente le niveau de risque de complications[5] de la COVID-19, après évaluation du risque individuel (tenant compte de l'âge, de l'immunité et du nombre de comorbidités) et discussion avec un spécialiste, par exemple en infectiologie ou en immunologie pédiatrique.	Si symptômes légers à modérés ≤ 7 jours[3,4]	

Prescrire le traitement, à moins d'une contre-indication ou d'une interaction médicamenteuse significative avec le remdésivir. Selon l'état actuel des connaissances : avantage clinique substantiel sur le risque d'hospitalisation ou de décès; faible risque d'apparition d'effets indésirables graves. **Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité :** faible, mais population à risque élevé de complications de la COVID-19 basé sur l'état des connaissances scientifiques et l'opinion d'experts. **Position :** forte

Envisager le traitement, à moins d'une contre-indication ou d'une interaction médicamenteuse significative avec le remdésivir. Selon l'état actuel des connaissances : avantage clinique possible sur le risque d'hospitalisation ou de décès; faible risque d'apparition d'effets indésirables graves. **Niveaux de preuve scientifique sur l'efficacité :** faible, mais population à risque modéré de complications de la COVID-19 basé sur l'état des connaissances scientifiques et l'opinion d'experts. **Position :** conditionnelle

Au cas par cas, proposer le traitement, à moins d'une contre-indication ou d'une interaction médicamenteuse significative avec le remdésivir. Selon l'état actuel des connaissances : avantage clinique possible sur le risque d'hospitalisation ou de décès; faible risque d'apparition d'effets indésirables graves. **Niveaux de preuve scientifique sur l'efficacité :** faible, mais population à risque de faible à modéré de complications de la COVID-19 basé sur l'état des connaissances scientifiques et l'opinion d'experts. **Position :** conditionnelle

Dans des situations exceptionnelles, au cas par cas, considérer le traitement si les avantages surpassent les risques. **Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité :** insuffisant. **Opinion d'experts**

1. Y inclus personne qui allaite.
2. Immunosuppression avec immunité cellulaire ou humorale compromise causée par une condition sous-jacente OU le traitement de celle-ci (liste non exhaustive Annexe I. Pour une liste non exhaustive des conditions qui ne sont pas considérées comme associées à une immunosuppression sévère à très haut risque d'évolution défavorable, consulter l'Annexe I. Ne se substitue pas au jugement clinique.
3. Dans certaines situations exceptionnelles, selon le jugement du clinicien, il pourrait être acceptable d'offrir le traitement malgré le dépassement de ce délai.
4. Symptômes sans évidence d'amélioration significative.
5. Liste non exhaustive en Annexe II – Ne se substitue pas au jugement clinique.

PERSONNES HOSPITALISÉES EN RAISON DE LA COVID-19

- L'amorce d'un traitement avec un corticostéroïde systémique est fortement suggérée chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, une oxygénation à haut débit, une ventilation mécanique invasive ou non invasive, une ECMO ou l'usage d'un vasopresseur ou d'un ionotrope. Pour les positions sur l'usage des corticostéroïdes systémiques, consulter l'outil clinique correspondant.
- Un traitement avec du tocilizumab ou du sarilumab, en combinaison avec des standards de soins comprenant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, devrait âtre amorcé chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit en présence d'une inflammation systémique caractérisée, et chez des personnes dont l'état nécessite une oxygénation à haut débit, une ventilation mécanique invasive ou non invasive, une ECMO ou l'usage d'un vasopresseur ou d'un ionotrope. Pour les positions sur l'usage du tocilizumab ou du sarilumab, consulter l'outil clinique correspondant.
- En cas de pénurie ou d'un accès restreint au tocilizumab ou au sarilumab, le baricitnib, un inhibiteur des janus kinase (JAK) devrait être privilégié pour des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, à haut débit ou qui ont recours à une ventilation mécanique non invasive. Pour les recommandations sur l'usage du baricitinib, consulter l'outil clinique.

STADE	**Modéré** O_2 +		**Sévère à critique** O_2 ++	O_2 +++
Échelon à l'amorce du remdésivir[1]	**4**	**5**	**6**	**7-8-9**
≥ 12 ans **ET** ≥ 40 kg	HFPM en dose thérapeutique	HFPM en dose thérapeutique Prioriser dexaméthasone et tocilizumab ou sarilumab si inflammation systémique OU baricitinib	Prioriser dexaméthasone et tocilizumab ou sarilumab OU baricitinib	Prioriser dexaméthasone et tocilizumab ou sarilumab
< 12 ans **OU** ≥ 12 ans **ET** < 40 kg				
Grossesse / allaitement				

1. Non inscrit comme médicament d'exception à la Liste-Établissements

Au cas par cas, proposer le traitement, à moins d'une contre-indication et si d'autres options thérapeutiques plus facile d'administration ou potentiellement plus efficientes ne peuvent être administrées. **Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité :** de faible à modéré, diminution modeste du risque de progression vers une ventilation mécanique invasive ou du risque de mortalité basé sur l'état des connaissances scientifiques et l'opinion d'experts. **Position :** conditionnelle.

Usage déconseillé pour cette population en plus des standards de soins, 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. **Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité :** insuffisant. **Position :** forte.

Populations exclues des études. Le traitement pourrait être considéré au cas par cas dans des situations exceptionnelles si les avantages surpassaient les risques. **Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité :** insuffisant. **Opinion d'experts**.

Symboles et acronyme : HFPM : héparine de faible poids moléculaire ; O_2+ : oxygénation par masque ou lunette nasale ; O_2++ : oxygénation nasale à haut débit OU ventilation mécanique non invasive ; O_2+++ : oxygénation par ventilation mécanique invasive ou ECMO.

PRINCIPE DE TRAITEMENT

- Pour un usage extrahospitalier, une fois l'infection au SRAS-CoV-2 confirmée, étant donne la courte fenêtre d'opportunité entre l'apparition des symptômes et l'administration, il est important que les personnes potentiellement admissibles soient informées :
  - de la disponibilité d'un traitement par nirmatrelvir/ritonavir ou remdésivir en cas de symptômes légers à modérés;
  - des avantages et des inconvénients de ce traitement et du délai pour le recevoir;
  - de l'importance de se soumettre à un test de dépistage par RT-PCR ou de réaliser un test antigénique rapide au moindre symptôme de la COVID-19 ; et
  - du professionnel de la santé à contacter ou du numéro de téléphone a composer pour valider l'admissibilité a ce traitement (respect des critères) et, le cas échéant, connaitre la démarche pour le recevoir (variable selon les milieux et régions).

MODALITÉS D'USAGE

REMDÉSIVIR CHEZ DES PERSONNES À RISQUE NON HOSPITALISÉES			
Population	**Posologie**	**Durée du traitement**	**Perfusion**
18 ans et plus selon les recommandations ci-haut ! *Le moment optimal pour amorcer le traitement demeure inconnu.*	200 mg, IV, DIE au jour 1 puis 100 mg IV, DIE aux jours 2 et 3 ! *Ne pas administrer par voie intramusculaire (IM).* ! *Aucun ajustement de dose n'est proposé en gériatrie.*	3 jours	Volume maximal : 250 ml Solution : NaCl 0,9 % Durée de perfusion[1] : 30-120 min ! *Lors de la perfusion, ne pas administrer le remdésivir simultanément avec d'autres médicaments.* ! *Administrer le remdésivir le jour même de sa préparation.*

REMDÉSIVIR CHEZ DES PERSONNES HOSPITALISÉES EN RAISON DE LA COVID-19			
Population	**Posologie**	**Durée du traitement**	**Perfusion**
12 ans et plus **ET** 40 kg et plus selon les recommandations ci-haut ! *Le moment optimal pour amorcer le traitement demeure inconnu.*	200 mg, IV, DIE au jour 1 puis 100 mg IV, DIE à partir du jour 2 ! *Ne pas administrer par voie intramusculaire (IM).* ! *Aucun ajustement de dose n'est proposé en gériatrie.*	10 jours	Volume maximal : 250 ml Solution : NaCl 0,9 % Durée de perfusion[2] : 30-120 min ! *Lors de la perfusion, ne pas administrer le remdésivir simultanément avec d'autres médicaments.* ! *Administrer le remdésivir le jour même de sa préparation.*

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

Pour un usage exceptionnel au cas par cas :

- chez la personne enceinte, se référer à un spécialiste en médecine materno-fœtale
- chez un adolescent, ou un enfant de moins de 12 ans (ou moins de 40 kg), se référer à un spécialiste, par exemple, en infectiologie ou immunologie pédiatrique

INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Contre-indications	• Antécédent d'allergie au remdésivir ou aux ingrédients de sa formulation (y compris les ingrédients non médicinaux) ou à un composant du contenant • ALT ≥ à 5 fois la limite supérieure normale (LSN)[1]
Précautions	• ClCr[2] (ml/min) ou DFGe[3] (ml/min/1,73m^2) < 30 (la préparation contient du sulfobutyle éther ß-cyclodextrine de sodium qui peut s'accumuler dans les reins des sujets chez qui la fonction rénale est diminuée) • Vigilance avec la prise de médicaments qui réduisent la fonction rénale
Effets indésirables les plus fréquents	• Effets indésirables liés à la perfusion (p. ex. nausées, vomissements, hypotension, tachycardie) • Élévation de l'ALT • Atteintes rénales aigües • Bradycardie sinusale
Interactions médicamenteuses	• 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) • Le remdésivir est un substrat des CYP 2C8, 2D6 et 3A4 *in vitro*, mais il serait majoritairement métabolisé par des hydrolases • Aucune étude portant sur l'humain n'a analysé les interactions entre le remdésivir et d'autres médicaments

1. Possibilité de recourir au remdésivir avec 5 < ALT ≤ 10 fois la limite supérieure normale (LSN) si les bénéfices estimés surpassent les risques. La monographie canadienne mentionne de ne pas instaurer de traitement avec le remdésivir lorsque le taux initial d'ALT est égal ou supérieur à 5 fois la LSN, et de l'interrompre si le taux d'ALT est égal ou supérieur à 5 fois la LSN pendant le traitement. Dans la monographie américaine il est mentionné de cesser le remdésivir lorsque le taux d'ALT devient supérieur ou égal à 10 fois la LSN.
2. Selon la formule Cockroft et Gault.
3. Selon équation CKD-EPI ajustée selon la surface corporelle. La surface corporelle peut se calculer à partir de plusieurs formules disponibles sur le web (p. ex. formule de Boyd, Mosteller ou de Dubois).

Acronyme et symboles : ClCr : clairance de la créatinine; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

CRITÈRES D'ARRÊT

- Le traitement avec le remdésivir devrait être interrompu dans les situations suivantes :
  - Taux d'ALT jugé incompatible avec la poursuite du traitement. Les risques surpassent les bénéfices.
  - 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
  - Apparition d'un autre effet indésirable majeur (p. ex. symptômes et signes d'une allergie médicamenteuse)
  - À la sortie de l'hôpital

RENSEIGNEMENTS À TRANSMETTRE À LA PERSONNE EN MILIEU AMBULATOIRE

- Suivre les consignes de la santé publique pour l'isolement a domicile afin de prévenir la propagation du virus.
- Se référer au Guide autosoins pour soigner les symptômes.
- Consulter un professionnel de la santé ou se rendre a l'urgence en cas d'évolution défavorable (p. ex. difficulté a respirer, essoufflement important ou douleur à la poitrine).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

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

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

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

WHO Solidarity trial consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. New England Journal of Medicine 2020;02:02.

Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. Indian J 2021;65(Suppl 1):S41-S6.

Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. The Lancet Infectious diseases 2021.

Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, Kåsine T, Lund-Johansen F, Hoel H, et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial. Ann Intern Med 2021.

Abd-Elsalam S, Ahmed OA, Mansour NO, Abdelaziz DH, Salama M, Fouad MHA, et al. Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial. Am J Trop Med Hyg 2021;10:10.

Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. CMAJ 2022.

Colaneri, M, Amarasinghe N, Rezzonico L, Pieri TC, Segalini E, Sambo M , et al. Early remdesivir to prevent severe COVID-19 in recipients of solid organ transplant: a real-life study from Northern Italy. International Journal of Infectious Diseases 2022;121:157-60.

Mazzitelli, M, Trunfio M, Sasset L, Scaglione V, Ferrari A, Mengato D , et al. Risk of hospitalization and sequelae in patients with COVID-19 treated with 3-day early remdesivir vs. controls in the vaccine and Omicron era: a real-life cohort study. J Med Virol 2023;

Piccicacco, N, Zeitler K, Ing A, Montero J, Faughn J, Silbert S, Kim K. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2022:dkac256

Rajme-López, S, Martinez-Guerra BA, Zalapa-Soto J, Román-Montes CM, Tamez-Torres KM, González-Lara MF , et al. Early Outpatient Treatment With Remdesivir in Patients at High Risk for Severe COVID-19: A Prospective Cohort Study. Open Forum Infect Dis 2022;9(10):ofac502

Solera, JT, Árbol BG, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, Kumar D. Short-course Early Outpatient Remdesivir Prevents Severe Disease due to COVID-19 in Organ Transplant Recipients During the Omicron BA.2 Wave. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2022

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2023. Disponible ici (consulté le 20 novembre 2023).

Clinical Reference Group Recommendations: Therapies for COVID-19 [site Web]. 2023. Disponible ici (consulté le 20 novembre 2023).

The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Therapies for High-Risk, Nonhospitalized Patients With Mild to Moderate COVID-19 [site Web]. 2023. Disponible ici (consulté le 20 novembre 2023).

Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2023. Disponible ici (consulté le 20 novembre 2023).

Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique : 2023. Disponible ici (consulté le 20 novembre 2023).

COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [site Web]. 2023. Disponible ici (consulté le 20 novembre 2023).

Therapeutics anc COVID-19 : living guideline [site Web]. 2023. Disponible ici (consulté le 20 novembre 2023).

Société suisse des maladies infectieuses Recommandations de la Société suisse des maladies infectieuses (SSI) et du Clinical Care Group (CCG) de la Swiss National

COVID-19 Science Task Force concernant le recours au traitement précoce de la COVID-19. 2023. 20 novembre 2023.

Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion [site Web]. 2022. Disponible ici (consulté le 20 novembre 2023).

COVID-19 testing and treatment [site Web]. 2023. Disponible ici (consulté le 20 novembre 2023).

ANNEXE I

Immunosuppression sévère

(Repères cliniques – En cas de doute consulter un médecin de garde spécialiste en immunologie ou en microbiologie-infectiologie, ou encore le médecin traitant)

Bien qu'il y ait un risque élevé de complications de la COVID-19 en présence d'une immunosuppression sévère, il est important, **AVANT** de prescrire un antiviral (surtout le nirmatrelvir/ritonavir), de vérifier les contre-indications et les interactions médicamenteuses, et le cas échéant d'estimer la balance risques - bénéfices pour la personne.

- Transplantation d'organe solide avec traitements immunosuppresseurs **OU** autre maladie traitée avec deux immunosuppresseurs (p. ex. antimétabolite + inhibiteur de la calcineurine).
- Thérapie anti-lymphocyte (anticorps monoclonaux ciblant le CD3, le CD19, le CD20, le CD22, le CD30, le CD38 ou le CD52 [p. ex. alemtuzumab, basiliximab, belimumab, blinatumomab, brentuximab, daratumumab, obinutuzumab, ocrélizumab, ofatumumab, rituximab] ou globuline anti-thymocytes) pris dans la dernière année.
- Traitement par récepteurs d'antigènes chimériques (CAR-T) ou greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les deux dernières années.
- Déficit immunitaire primaire sous traitement substitutif d'immunoglobulines humaines non spécifiques intraveineuses (IgIV) ou sous-cutanés (IgSC) (p. ex. immunodéficience commune variable, déficit immunitaire combiné). Pour les autres déficits immunitaires primaires, se référer à l'immunologue traitant.
- Traitement actif d'une tumeur solide ou d'un cancer hématologique jugé immunosuppresseur par le médecin traitant (certaines thérapies biologiques ciblées ne sont pas considérées comme immunosuppressives).
- Infection avec le virus de l'immunodéficience humaine non traitée de stade 3 ou avancée ou personne atteinte du syndrome d'immunodéficience acquise (lymphocytes T CD4 moins de 200).
- Prise d'un agent alkylant pour le traitement d'une maladie rhumatologique (p. ex. cyclophosphamide).
- Traitement avec un corticostéroïde général à forte dose (soit au moins 20 mg/jour de prednisone, ou l'équivalent) et minimalement depuis trois semaines.
- Toute autre condition qui entraine une immunosuppression sévère selon le jugement du clinicien (p. ex. certaines combinaisons d'immunosuppresseurs pour lesquelles le risque de complications de COVID-19 est jugé élevé, certaines néoplasies hématologiques ou thymiques non traitées).

Ne sont pas considérées comme immunosupprimées sévères et à très haut risque d'évolution défavorable les personnes prenant un immunomodulateur (p. ex. hydroxychloroquine) OU une biothérapie dirigée contre un médiateur spécifique de l'inflammation ou son récepteur (tel que TNFα[1], IL-1[2], IL-6[3], IL-17/23[4], intégrines[5]) OU un inhibiteur des Janus kinases[6] utilisé en monothérapie OU une corticothérapie considérée comme non immunosuppressive OU un antimétabolite en monothérapie, comme le méthotrexate OU une combinaison d'immunosuppresseurs pour lesquels le risque de complication de COVID-19 est jugé non significatif (p. ex. combinaison de biothérapies dirigées contre des médiateurs spécifiques de l'inflammation ou leurs récepteurs, combinaison méthotrexate et biothérapie dirigée contre un médiateur spécifique de l'inflammation ou son récepteur). Cette liste non exhaustive ne se substitue pas au jugement du clinicien.

1. P. ex. infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept et golimumab.
2. P. ex. anakinra, canakinumab.
3. P. ex. tocilizumab, sarilumab, siltuximab.
4. P. ex. brodalumab, ixékizumab, sécukinumab, risankizumab, tildrakizumab, ustekinumab.
5. P. ex. natalizumab, vedolizumab.
6. P. ex. baricitinib, tofacitinib, ruxolitinib, upadacitinib.

Retour

ANNEXE II

Conditions augmentant le risque de complications de la COVID-19

Liste non exhaustive

Le risque de développer des complications de la COVID-19 est d'autant plus grand si la personne présente un âge avancé et/ou plusieurs comorbidités, surtout si non contrôlées par la médication. L'immunité conférée par une infection antérieure et/ou la vaccination contre le SRAS-CoV-2 est un facteur qui contribue à diminuer ce risque. Toutefois, plus on s'éloigne de la dernière dose de vaccin, ou de la dernière infection, plus la protection s'estompe.

- Immunosuppression sévère
- 60 ans et plus (le risque s'accroît avec l'âge indépendamment de la présence ou non d'une maladie ou condition concomitante)
- Maladies ou conditions concomitantes qui peuvent augmenter le risque de complications de la COVID-19, **par exemple :**
  - Hémoglobinopathie
  - Insuffisance rénale chronique
  - Insuffisance hépatique chronique
  - Obésité (risque accru avec IMC ≥ 35)
  - Diabète (risque accru si non contrôlé)
  - Hypertension artérielle avérée (risque accru si non contrôlée)
  - Maladie cardiovasculaire athérosclérotique
  - Insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle NYHA II à IV
  - Maladie pulmonaire chronique (p. ex. MPOC, asthme sévère)

Il existe des calculateurs pour estimer le risque de complications de la COVID-19 pouvant mener à une hospitalisation ou à un décès. Le QCOVID[MC] risk assessment, basé notamment sur une cohorte britannique de personnes infectées par le variant Omicron entre décembre 2021 et mars 2022, en est un exemple.

Retour