

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

Version 13 – 14 avril 2022

Sommaire

Introduction

Oxygénothérapie

Anticoagulants

Corticothérapie

Antiviraux

Tocilizumab

Anakinra

Anticorps monoclonaux

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 sollicités (infectiologues, réanimateurs, anesthésistes-réanimateurs, gériatres, urgentistes, pneumologues, gynécologues-obstétriciens, transplantateurs), 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, David Montani, Luc Mouthon, Dominique Pateron, Eric Pautas, Olivier Picone, Jean-Damien Ricard, Marc Samama, Olivier Sanchez, David Smadja, Antoine Vieillard-Baron, Yazdan Yazdanpanah

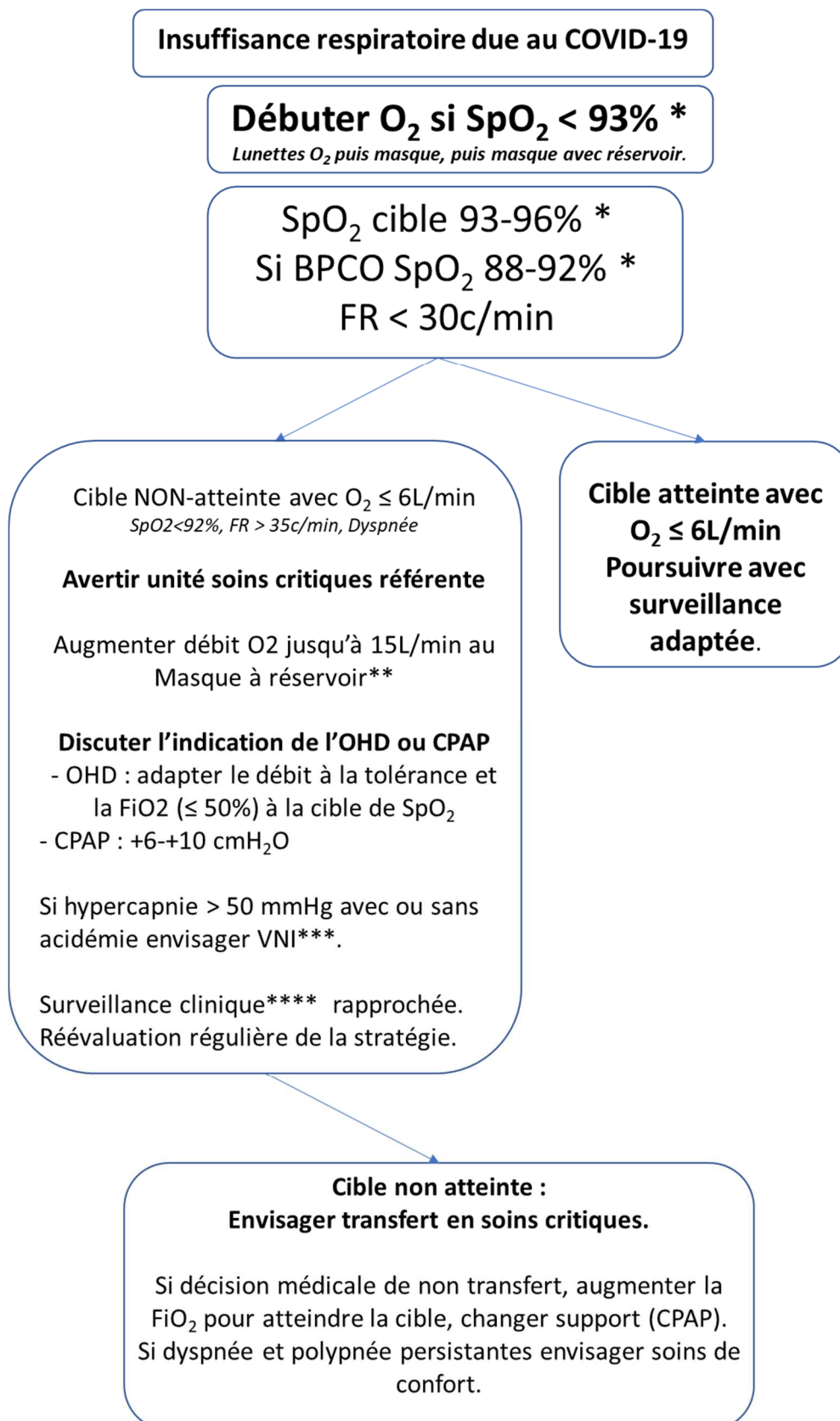
COMEDIMS et COMAI AP-HP : Philippe Lechat, Stéphane Mouly, Daniel Vittecoq

Secrétariat scientifique COMEDIMS : Isabelle Fusier, Pascal Paubel

Modalités de l'oxygénothérapie en hospitalisation conventionnelle

Mise à jour 13 novembre 2020

(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 SpO₂ 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 SpO₂, la FR, l'état de conscience et éventuellement le score ROX (SpO₂/FiO₂/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.

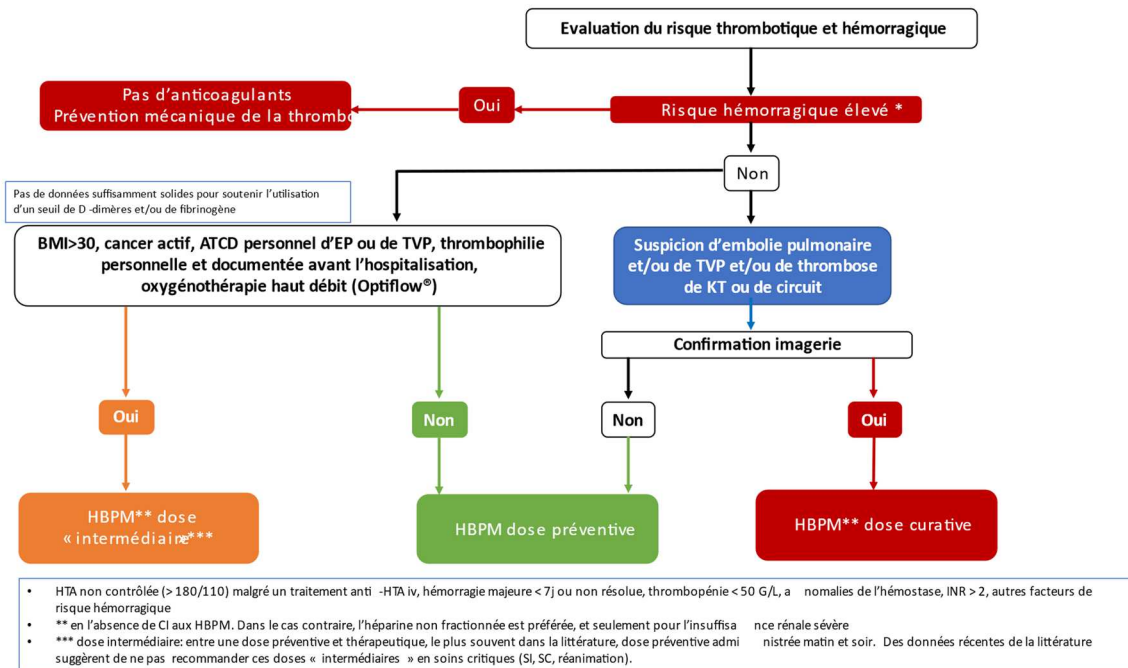
Un document sur les modalités de mise en place de l'oxygénothérapie à haut débit en dehors des soins critiques a été élaboré suite à une réflexion inter-collégiale AP-HP. Il est disponible en annexe de ce document.

CPAP : [lien vers l'application CPAP : boussignac-COVI19.com](https://boussignac-covi19.com)

Abréviations : FiO₂ = Fraction en oxygène de l'air inspiré, SpO₂ = 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

Mise à jour le 18 Août 2021



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

Anticoagulation préventive systématique pendant toute la durée d'hospitalisation pour tous les patients passant en unité de soins critiques ou dans une unité d'hospitalisation conventionnelle quels que soient les besoins d'oxygénothérapie.

Chez les patients en réanimation, les données de la littérature contre-indiquent une dose thérapeutique d'héparine, sauf en cas de survenue d'un épisode thrombo-embolique.

Cette dose thérapeutique a montré une efficacité chez les patients en hospitalisation conventionnelle.

Dans l'attente des résultats de COVIDOSE, la possibilité d'utiliser des doses intermédiaires d'HBPM reste proposée, même si plusieurs essais en montrent déjà les limites.

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

Durée des traitements :

- ✓ Probablement, anticoagulation à doses préventives par HBPM en sortie d'hospitalisation, d'une durée à évaluer en fonction de la situation clinique.
- ✓ 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	
	> 70 kg	5700 UI (0,6mL) 1x/j	2850 UI (0,3 mL) 1x/j
30 à 50	< 80 ans		> 80 ans
	< 70 kg	2850 UI (0,3 ml) 1x/j	
	> 70 kg	3800 UI (0,4ml) 1x/j	1900 UI (0,2ml) 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 ₂ thérapie > 4 L/min ou OHD ou ventilation artificielle	
Facteurs de risque mineurs	Obésité (IMC > 30) ou poids > 120 kg Immobilisation prolongée et complète O ₂ thérapie ≤ 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 : énoxaparine 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

Mise à jour 4 mars 2021

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 dès qu'il requière 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 commercialisés dosés à 0,5 mg est également possible mais il est difficile d'avaler 12 comprimés en une prise par jour.

L'AGEPS de l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris a mis à disposition des Pharmacies à usage intérieur des hôpitaux de l'AP-HP en date de 14 décembre 2020, une préparation hospitalière de comprimés dosés à 6 mg spécifiquement dédiée au traitement des maladies respiratoires inflammatoires liées à la COVID-19. Cette formulation galénique devrait faciliter l'administration par voie orale de cette posologie (Dexaméthasone AP-HP 6 mg, comprimé).

- ✓ **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 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.

La dexaméthasone peut être utilisée chez la femme enceinte à petite dose, son rôle bénéfique démontré pour la maturation fœtale. Mais de fortes doses peuvent être délétères pour le fœtus. La méthylprednisolone est également efficace dans l'infection Covid mais n'est pas recommandée pour la maturation fœtale car ne passe pas le placenta.

Le schéma de corticoïdes chez les patientes sous oxygène ou ventilation mécanique peut donc être différencié selon la nécessité d'une maturation pulmonaire en cas de risque de prématurité.

En cas de nécessité de maturation pulmonaire fœtale il peut être proposé l'injection de bêtaméthasone 12 mg, deux injections à 24h d'intervalle (effet maternel contre la covid et effet fœtale de maturation) puis ensuite d'administrer de la méthylprednisolone 32 mg/jour per os ou IV (effet maternel seul) pendant 10 jours ou jusqu'à la sortie. En l'absence de nécessité de maturation fœtale, utilisation de la méthylprednisolone seule (Saad et al, Di Mascio et al).

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

Antiviraux : 1/ Remdesivir (Veklury®) 2/ Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Mise à jour 27 janvier 2022

1/ Remdesivir (Veklury®)

I. Traitement curatif très précoce chez les patients non requérants en oxygène

Le remdesivir a récemment (le 20 décembre 2021) obtenu une extension d'AMM européenne dans le traitement du COVID pour les **patients non requérant un apport d'oxygène et à risque de développer des formes graves.**

Les experts de l'ANRS-MIE préconisent de limiter son utilisation aux patients hospitalisés (hospitalisation complète, de jour ou à domicile) atteints de COVID -19 avec variant Omicron **ayant des symptômes depuis moins de cinq jours et à risque de développer des formes graves.**

Le groupe de travail AP-HP reconnaît l'intérêt de cette extension d'indication comme une option thérapeutique en curatif chez ces patients à haut risque de faire des formes sévères (**y compris chez la femme enceinte**) ; surtout dans le contexte en début d'année 2022 de la vague omicron qui est devenu prépondérant et vis-à-vis duquel la bithérapie d'anticorps monoclonaux Ronapreve®, seule indiquée en curatif chez ces patients, a perdu de son efficacité contre omicron. L'arrivée de l'anticorps monoclonal sotrovimab (Xevudy®) actif contre omicron est prévue fin janvier 2022. Il a obtenu une AMM européenne en curatif le 17 décembre 2021.

Le groupe recommande donc de privilégier le remdesivir en cas d'absence de criblage ou en cas de variant Omicron et Ronapreve® en cas de variant Delta.

Le remdesivir s'administre par perfusion intraveineuse.

Chaque flacon contient 100 mg de remdesivir. Après reconstitution, chaque flacon contient 5 mg/mL de solution de remdesivir.

✓ Posologie

La posologie recommandée de remdesivir chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg) est de : Jour 1 – une dose de charge unique de 200 mg de remdesivir administrés par perfusion intraveineuse, Jours 2 et 3 : 100 mg administrés une fois par jour par perfusion intraveineuse.

✓ Durée du traitement

Pour les patients adultes ne nécessitant pas une oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 la durée totale du traitement doit être de 3 jours

Les données de l'essai clinique ayant amené à cette extension d'AMM sont les suivantes (rubrique 5.1 du RCP) :

Étude GS-US-540-9012 chez des patients présentant une infection à COVID-19 confirmée à risque accru de progression de la maladie. Il s'agit d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et multicentrique visant à évaluer le traitement par le remdesivir en ambulatoire chez 562 patients adultes présentant une infection à COVID-19 confirmée et au moins un facteur de risque de progression de la maladie vers une hospitalisation. Les facteurs de risque de progression de la maladie étaient : âge \geq 60 ans, maladie pulmonaire chronique, hypertension, maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, diabète de type 2, obésité, immunodépression, maladie rénale chronique légère ou modérée, maladie hépatique chronique, cancer actif ou drépanocytose. Les patients vaccinés ont été exclus de l'étude. Le statut sérologique initial des patients était inconnu. Les patients traités par remdesivir ont reçu 200 mg le Jour 1 et 100 mg une fois par jour les jours suivants pour un total de 3 jours de traitement administré par voie intraveineuse. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1, stratifiés selon la résidence dans un centre de soins spécialisés (oui/non), l'âge (< 60 contre \geq 60 ans) et la région (États-Unis contre hors des États-Unis) pour recevoir le remdesivir (n = 279) ou le placebo (n = 283), plus le traitement standard. À l'inclusion, l'âge moyen était de 50 ans (avec 30 % des patients âgés de 60 ans ou plus) ; 52 % étaient de sexe masculin, 80 % étaient blancs, 8 % étaient noirs, 2 % étaient asiatiques, 44 % étaient hispaniques ou latino-américains ; l'indice de masse corporelle médian était de 30,7 kg/m². Les comorbidités les plus fréquentes étaient le diabète de type 2 (62 %), l'obésité (56 %) et l'hypertension (48 %). La durée médiane des symptômes (Q1, Q3) avant le traitement était de 5 (3,6) jours ; la charge virale médiane était de 6,3 log₁₀ copies/mL à l'inclusion. Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion étaient équitablement réparties entre les groupes de traitement remdesivir et placebo. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant été hospitalisés en raison de la COVID-19 (définie comme au moins 24 heures en soins intensifs) ou la mortalité à 28 jours toutes causes confondues. Des événements (hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité à 28 jours toutes causes confondues) sont survenus chez 2 (0,7 %) patients traités par remdesivir contre 15 (5,3 %) patients randomisés simultanément pour recevoir le placebo, démontrant une diminution de 87 % de l'hospitalisation en raison de la COVID-19 ou de la mortalité à 28 jours toutes causes confondues par rapport au placebo (hazard ratio, 0,134 [IC à 95 %, 0,031 à 0,586] ; p = 0,0076). La réduction du risque absolu était de 4,6 % (IC à 95 %, 1,8 % à 7,5 %). Aucun décès n'a été observé au Jour 28.

II. Traitement curatif tardif chez les patients requérant en oxygène

Pour les patients hospitalisés sous oxygénothérapie, représentant l'indication initiale de remdesivir, la position du groupe de travail reste inchangée :

Préconisation retenue pour les patients hospitalisés et oxygéo-requérants : 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 être 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'ici 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.

Justificatifs et références : cf. annexe

2/ Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Ce traitement antiviral cible l'enzyme nécessaire à la réplication virale, la protéase 3C-like, et en inhibant son action, il bloque la réplication du SARS-CoV-2 dans l'organisme.

Ce mécanisme d'action laisse espérer une efficacité maintenue sur les différents variants, y compris Omicron. Des données préliminaires *in vitro* suggèrent en effet que les variants préoccupants qui circulent actuellement sont sensibles au traitement.

Ce médicament est une combinaison d'un antiviral le nirmatrelvir et d'un inhibiteur du cytochrome 3A le ritonavir. Celui-ci en inhibant le catabolisme du nirmatrelvir par le cytochrome 3A, augmente sa durée d'action dans l'organisme. Cependant, de nombreuses interactions médicamenteuses sont ainsi susceptibles de survenir avec les médicaments substrats (métabolisés par) du cytochrome 3A, inhibiteurs ou inducteur des cytochromes 3A.

L'HAS a émis le 21 janvier 2022 un avis favorable à l'accès précoce de Paxlovid® dans l'indication suivante : « Paxlovid® est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 ».

Pour les patients qui ne présentent pas de contre-indication, la HAS recommande de prescrire Paxlovid® pour les patients adultes à risque de forme grave de Covid-19, c'est-à-dire :

- quel que soit leur l'âge et leur statut vaccinal, les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque ;
- les patients au-delà de 65 ans présentant des facteurs de risques de développer des formes graves, en particulier lorsque ces personnes ne sont pas ou pas complètement vaccinées.

Cf doc HAS : [lien](#)

Les données disponibles pour évaluer l'efficacité de ce traitement ont démontré une réduction du risque de progression vers une forme sévère de la Covid-19 (hospitalisation ou décès) d'environ 85,2 % (étude EPIC-HR) après son administration.

Paxlovid® se présente sous forme de comprimés contenu dans un blister quotidien séparé en deux parties contenant chacune 2 comprimés de 150 mg de nirmatrelvir et 1 comprimé de 100 mg de ritonavir.

✓ Posologie

300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg), pris ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Il est recommandé de l'administrer **dès que possible après le diagnostic positif à la Covid-19 et au maximum dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes.**

✓ Interactions médicamenteuses

Cf. RCP : [lien](#)

Il existe un risque important d'interactions médicamenteuses lors de la prise de Paxlovid® pour les patients qui prennent un autre traitement. L'utilisation concomitante de Paxlovid® et de médicaments qui dépendent fortement du CPY3A ou qui sont de puissants inducteurs du CPY3A est contre indiquée.

Il existe une liste importante de médicaments qui ne sont pas contre indiqués mais qui nécessitent une adaptation du traitement et une surveillance rapprochée en association avec Paxlovid®

Ces interactions vont constituer :

- soit une contre-indication à l'utilisation de Paxlovid® (dans ce cas : ou les traitements en place peuvent être interrompus le temps de la prise du Paxlovid®, ou ils ne peuvent pas l'être, et alors le patient ne pourra pas bénéficier du Paxlovid®) ;
- soit les interactions médicamenteuses permettent, avec un arrêt provisoire ou une adaptation des doses des médicaments déjà pris selon les cas, la prescription concomitante du Paxlovid® et des traitements déjà suivis par le patient.

✓ **Contre-indications**

- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) ;
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh) ;
- Association avec les médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP3A (pour lesquels des concentrations élevées sont associées à des réactions graves et/ou engageant le pronostic vital) ou avec les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A, la co-administration pouvant entraîner une réduction des concentrations plasmatiques (associée à un risque de perte de réponse virologique et de résistance potentielle) (cf. interactions médicamenteuses).

En cas de contre-indication du Paxlovid®, le recours au sotrovimab ou au remdesivir peut être envisagé (cf chapitre sur les anticorps monoclonaux).

Par ailleurs, il n'est pas recommandé d'utiliser Paxlovid® pendant la grossesse.

✓ **Populations particulières**

- Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Paxlovid® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

- Insuffisance rénale

. Insuffisance rénale légère : aucun ajustement posologique ;

. Insuffisance rénale modérée : la dose de Paxlovid® doit être réduite à 150 mg de nirmatrelvir /100 mg de ritonavir toutes les 12 heures pendant 5 jours afin d'éviter une augmentation de la toxicité due à une surexposition (cet ajustement posologique n'a pas été testé cliniquement).

Le blister quotidien est séparé en deux parties, chacune contenant 2 comprimés de nirmatrelvir et un comprimé de ritonavir, correspondant à l'administration quotidienne à la dose standard. Par conséquent, les patients présentant une insuffisance rénale modérée doivent être alertés sur le fait qu'un seul comprimé de nirmatrelvir doit être pris avec le comprimé de ritonavir toutes les 12 heures.

. Insuffisance rénale sévère : la dose appropriée pour les patients présentant une insuffisance rénale

sévère n'a pas encore été déterminée. Dans l'attente de données complémentaires, Paxlovid® est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min).

- Insuffisance hépatique

. Insuffisance hépatique légère et modérée : aucun ajustement posologique de Paxlovid® n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh) ;

. Insuffisance hépatique sévère : aucune donnée pharmacocinétique ou de sécurité n'est disponible concernant l'utilisation de Paxlovid® chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh), par conséquent, Paxlovid® est contre indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Tocilizumab (Roactemra®)

Mise à jour 8 Avril 2022

Le tocilizumab a obtenu en février 2022 une extension de son AMM européenne dans le traitement de la COVID. Le libellé de l'indication est le suivant : RoActemra® est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.

Cette extension d'AMM est basée sur les résultats de l'étude RECOVERY.

Préconisation retenue : les experts recommandent d'envisager la prescription de tocilizumab chez les patients COVID+ uniquement lorsqu'aucune amélioration clinique n'est observée dans les 48-72 heures suivant l'instauration d'une corticothérapie (et par définition sous oxygénothérapie) et en cas de persistance de l'état hyper-inflammatoire (CRP > 75 mg/L).

A noter que chez les patients admis en réanimation, l'administration du tocilizumab en plus de la corticothérapie chez les patients présentant un état hyper-inflammatoire, l'administration du tocilizumab doit être réalisée sans délai (en accord avec les résultats de l'étude REMAP-CAP chez les patients COVID+ admis en réanimation).

Prescrit seul, sans corticothérapie associée, le tocilizumab n'a pas induit de bénéfice d'après les différentes études cliniques publiées. Au contraire, dans certaines études le pronostic des patients COVID + a été aggravé par le tocilizumab.

L'étude RECOVERY a montré que chez les patients COVID+ sous oxygénothérapie et ne s'améliorant pas dans les 48-72h de corticothérapie et présentant un syndrome inflammatoire persistant avec une CRP > 75 mg/L, le tocilizumab réduisait significativement la mortalité à 28 jours (29% versus 33%) ainsi que le recours à la ventilation mécanique. Le bénéfice sur la mortalité apparaît même plus important (RR = 0,50) chez les patients sous ventilation mécanique à l'inclusion. Une interaction significative a été retrouvée en fonction de l'association à la corticothérapie (aggravation de la mortalité avec le tocilizumab seul).

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 intraveineuse 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).

- ✓ **Dans l'étude RECOVERY, les posologies étaient les suivantes** : 800 mg si poids > 90 kg, 600 mg si poids entre 65 et 90 kg, 400 mg si poids entre 40 et 65 Kg, 8 mg/kg si poids < 40 kg.
- ✓ **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.

Tocilizumab et grossesse ([source lecrat](#))

Le recours au tocilizumab est envisageable en cours de grossesse. Il conviendra de rassurer la patiente quant au risque malformatif du tocilizumab.

En raison de l'immunosuppression induite par le traitement, la surveillance obstétricale prendra en compte un risque potentiellement accru d'infection materno-fœtale (listériose, CMV, toxoplasmose...).

Le fœtus et/ou l'enfant doit être considéré comme immunodéprimé pendant les 10 semaines qui suivent la dernière injection maternelle (vie fœtale comprise).

Justificatifs et références : cf. annexe

Anakinra (Kineret®)

Mise à jour le 14 Avril 2022

Préconisation retenue : compte tenu du niveau insuffisant du service médical rendu à l'Anakinra dans la prise en charge de la COVID par la commission de transparence de l'HAS, son utilisation n'est pas recommandée pour le traitement de la COVID.

Cet anti-inflammatoire, antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 humaine a obtenu une extension d'AMM le 17 décembre 2021 chez les patients COVID-19 qui présentent une **pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/mL.**

Anakinra est commercialisé en France (et donc disponible), avec plusieurs indications thérapeutiques (Polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile et d'autres maladies et syndromes inflammatoires plus rares).

A noter que l'ANSM avait suspendu les inclusions dans les essais cliniques en France avec l'anakinra dans le traitement du COVID-19, le 29 octobre 2020, devant un signal de sécurité.

Cette extension d'indication fait suite à la publication d'une étude dans Nature Medecine en 2021, les résultats sont rapportés dans la rubrique 5.1 du RCP (voir ci-dessous)

Elle est donc conditionnée au dosage du marqueur biologique le suPAR (non encore disponible à l'AP-HP).

La position dans la stratégie thérapeutique de l'anakinra par rapport au tocilizumab devra être précisée au fur et à mesure de l'acquisition d'informations et de données complémentaires.

La commission de transparence de l'HAS a cependant attribué un niveau insuffisant de service médical rendu pour l'anakinra dans la prise en charge de la COVID.

✓ Posologie et durée de traitement

La dose recommandée de Kineret® dans la prise en charge du COVID-19 est de 100 mg, administrée une fois par jour en injection sous-cutanée pendant 10 jours.

Pour information : Section 5.1 du RCP (propriétés pharmacodynamiques) sur l'efficacité thérapeutique de l'anakinra dans le COVID-19 :

La sécurité et l'efficacité de Kineret® ont été évaluées chez des patients atteints de pneumonie liée à la COVID-19, âgés de 18 ans et plus et présentant un risque d'insuffisance respiratoire sévère, dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. Les patients inclus dans

l'étude SAVE-MORE étaient hospitalisés avec une pneumonie confirmée liée à la COVID-19 (infection des voies aériennes inférieures confirmée en radiologie par un scanner ou une radiographie thoracique) et étaient considérés comme étant à risque de développer une insuffisance respiratoire sévère (IRS), établie sur la base d'une élévation du taux de suPAR (≥ 6 ng/mL). Les patients présentaient un taux de suPAR ≥ 6 ng/mL, mesuré à l'aide du kit suPARnostic Quick Triage. Ces patients n'avaient pas encore progressé vers une IRS (c.-à-d. que les critères d'exclusion étaient : ratio pO₂/FiO₂ inférieur à 150 mmHg ou nécessité d'une ventilation mécanique, ventilation non invasive ou ECMO). La majorité des patients recevaient une supplémentation en oxygène à bas ou haut débit lors de la sélection (81,6 %) et ont reçu de la dexaméthasone au cours du traitement (86,4 %). L'étude a inclus 606 patients et l'analyse de l'efficacité a été réalisée au sein de la population en intention de traiter (ITT), comprenant 594 patients, dont 189 patients randomisés dans le groupe placebo + norme de soins et 405 patients dans le groupe anakinra + norme de soins. La majorité des patients (91,4 %) présentaient une pneumonie sévère liée à la COVID-19 et 8,6 % des patients présentaient une pneumonie modérée liée à la COVID-19 au début du traitement. La durée moyenne (ET) du traitement par Kineret® a été de 8,4 (2,1) jours. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la comparaison des scores sur l'échelle ordinaire de progression clinique de l'OMS à 11 points (CPS, Clinical Progression Scale) entre les deux groupes de traitement au jour 28. L'échelle CPS de l'OMS à 11 points fournit une mesure de la sévérité de la maladie, avec des scores 16 de 0 (non infecté), 1-3 (maladie légère), 4-5 (hospitalisé – maladie modérée), 6-9 (hospitalisé – maladie sévère avec degré croissant de ventilation non invasive, ventilation mécanique et ECMO) et 10 (décédé). Parmi les patients randomisés dans l'étude SAVE-MORE, 8,6 % présentaient un score CPS-OMS initial de 4 ; 84,7 % présentaient un score CPS-OMS initial de 5 et 6,7 % présentaient un score CPS-OMS initial de 6. Chez les patients traités par Kineret® pendant une durée allant jusqu'à 10 jours, une amélioration significative de l'état clinique mesuré par le score CPS-OMS a été mise en évidence au jour 28 par comparaison avec le placebo (OR : 0,36 [IC à 95 % : 0,26 à 0,50] ; p < 0,001). L'amélioration de l'état clinique des patients a été constatée dès le jour 14. Le bénéfice thérapeutique de Kineret® a été corroboré par l'augmentation du nombre de patients totalement rétablis et la réduction du nombre de patients ayant progressé vers une insuffisance respiratoire sévère ou un décès par comparaison avec le placebo. Aucun nouveau signal de sécurité ou problème de sécurité n'a été observé en lien avec l'utilisation de Kineret® pour le traitement de la COVID-19.

Anakinra et grossesse ([source lecrat](#))

Le recours à l'anakinra est envisageable en cours de grossesse mais l'allaitement n'est pas recommandé.

Anticorps monoclonaux

Mise à jour le 14 Avril 2022

Les anticorps monoclonaux sont indiqués dans le traitement curatif ou prophylactique des patients à haut risque de développer des formes sévères de COVID-19.

Compte tenu de l'évolution de la pandémie COVID avec l'arrivée depuis début 2022 des sous variants d'Omicron, BA1 puis BA2 qui est devenu prédominant au printemps 2022, les préconisations thérapeutiques concernant l'utilisation des anticorps monoclonaux sont modifiées par rapport aux préconisations précédentes :

- L'anticorps sotrovimab (Xevudy®) n'est plus actif sur le sous-variant BA2 et ne doit donc plus être utilisé en traitement curatif.
- Seule la bithérapie Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab) garde une activité contre le sous variant BA2.

La bithérapie Evusheld® a obtenu :

- Une autorisation par l'ANSM d'accès compassionnel en traitement curatif et en prophylaxie post-exposition le 14 janvier 2022.
- Une autorisation en accès précoce en prophylaxie pré-exposition.

Résumé des Préconisations retenues :

Traitement curatif

- Compte tenu de la prédominance au printemps 2022 du sous variant BA2 d'Omicron, seule la bithérapie (tixagevimab + cilgavimab (Evusheld®) est utilisable car gardant une activité contre BA2. De fortes doses d'emblée sont préconisées (cf chapitre posologie). Le sotrovimab (Xevudy®) n'étant plus actif contre BA2, cet anticorps ne doit donc plus être utilisé en curatif.
- Les monothérapies avec bamlanivimab, les bithérapies etesivimab + bamlanivimab (Lilly), casirivimab + imdévimab (Ronapreve®) n'étaient déjà plus préconisées car inactives contre le variant omicron.
- L'ANSM a attribué le 14 janvier 2022 une autorisation d'accès compassionnel (ex ATU nominative) à la bithérapie Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab) en traitement

curatif chez l'adulte ou enfant (âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg) à haut risque de forme sévère de la COVID-19, présentant une infection par SARS-CoV-2 confirmée, avec le variant Omicron confirmé ou suspecté au vu de la situation épidémiologique locale, hospitalisé du fait de la COVID-19, non-répondeur ou faiblement répondeur après un schéma vaccinal complet (IgG anti-S < 260 BAU / mL) ou non-vacciné contre la COVID-19. Les patients ayant préalablement reçus l'association casirivimab/imdevimab sont également éligibles.

- **Remarques générales :**
- **Pour les patients à haut risque de formes sévères infectés par le variant Omicron, ne requérant pas d'oxygénothérapie, l'administration du remdesivir représente une alternative thérapeutique (cf chapitre sur le remdesivir).**
- **Prudence particulière pour l'utilisation des anticorps monoclonaux d'une manière générale chez les patients immunodéprimés (notamment ceux avec déplétion en lymphocytes B et immunodéficience T associée) compte tenu du risque élevé de sélection de virus mutants résistants.**

Le Criblage doit être systématique avant administration des anticorps monoclonaux pour la détection des variants.

Traitement prophylactique

Deux bithérapies d'anticorps monoclonaux avaient obtenu une autorisation d'utilisation en prophylaxie dans le cadre d'un accès précoce chez les patients immunodéprimés à haut risque de faire des formes sévères de COVID-19 : la bithérapie casirivimab + imdévimab (Ronapreve® - Roche) (aout 2021) et la bithérapie tixagevimab + cilgavimab (Evusheld®, Astra-Zeneca) (décembre 2021).

La bithérapie Ronapreve® n'est plus préconisée compte tenu de la prédominance d'Omicron et de ses sous variants. Seule la bithérapie Evusheld® reste utilisable en prophylaxie pré- et post-exposition.

Prophylaxie post-exposition

Compte tenu de l'émergence et de la très large prédominance du variant Omicron en ce début d'année 2022, l'utilisation de Ronapreve® n'est plus préconisée en prophylaxie post-exposition. Son administration demeurerait en début d'année 2022 éventuellement encore possible exclusivement en cas de contact présumé avec un variant Delta sous réserve de réaliser un criblage à la recherche du type de variant infectant le patient index (cf modalités d'administration en annexe).

Le 14 janvier 2022, l'ANSM a accordé une autorisation d'accès compassionnel à la bithérapie Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab) en prophylaxie post-exposition.

Prophylaxie pré-exposition

Compte tenu de l'émergence prédominante du variant Omicron en ce début d'année 2022, Ronapreve® ne doit plus être utilisé en prophylaxie pré-exposition.

Seul Evusheld® reste indiqué en prophylaxie pré-exposition chez les patients immunodéprimés non-répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps anti S < 260 BAU / mL). En effet seul l'un des deux anticorps d'Evusheld® (Cilgavimab) a conservé une activité contre le variant omicron. On se retrouve donc de facto avec Evusheld® avec une monothérapie avec les risques associés de sélection de coronavirus mutants. Evusheld® s'administre par une injection intramusculaire (deux injections, une dans chaque muscle fessier avec chaque anticorps) tous les 6 mois. Chez les patients sous traitement anticoagulant ou chez ceux présentant des troubles de coagulation, Evusheld® doit être administré par voie intraveineuse (perfusion IV lente).

Compte tenu du risque de complications cardiovasculaires, coronariennes en particulier suite à l'administration d'Evusheld®, la balance bénéfique / risque doit être évaluée au cas par cas. Le groupe de travail AP-HP recommande de ne pas administrer Evusheld® chez les patients à haut risque de complications coronaires (antécédent d'infarctus du myocarde récent, insuffisance coronaire symptomatique, syndrome coronaire aigu).

Détails des informations concernant les traitements curatifs et prophylactiques avec les anticorps monoclonaux

I/ Traitements curatifs avec les anticorps monoclonaux

Compte tenu de l'évolution de la pandémie au printemps 2022, avec l'émergence des sous-variants d'Omicron BA1 puis BA2, ce dernier étant devenu prédominant, seule la bithérapie Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab) reste utilisable (à fortes doses d'emblée) car active contre BA2.

Le sotrovimab (Xevudy®), devenu inactif contre BA2 ne doit plus être utilisé en traitement curatif.

Pour les rares cas de patients infectés par Omicron, les informations concernant sotrovimab (Xevudy®) sont également accessibles en annexe de ce document.

Pour les très rares cas de patients COVID infectés par le variant Delta, la spécialité Ronapreve® pourrait encore être utilisée. Les informations concernant Ronapreve® sont accessibles en annexe de ce document.

Un test de criblage pour la détection des variants **devra donc être systématiquement réalisé** avant le traitement pour adapter la thérapeutique et la surveillance virologique.

Accès compassionnel pour Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab) en traitement curatif

L'ANSM a attribué le 14 janvier 2022 une autorisation d'accès compassionnel (ex ATU nominative) à la bithérapie Evusheld® en traitement curatif chez l'adulte ou enfant (âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg) à haut risque de forme sévère de la COVID19, présentant une infection par SARS-CoV-2 confirmée, avec le variant Omicron confirmé ou suspecté au vu de la situation épidémiologique locale, hospitalisé du fait de la COVID-19, non-répondeur ou faiblement répondeur après un schéma vaccinal complet (IgG anti-S < 260 BAU / ml) ou non-vacciné contre la COVID-19. Les patients ayant préalablement reçus l'association casirivimab/imdevimab sont également éligibles (Cf. [RCP AAC](#)).

- ✓ **Posologie et voie d'administration** : dans le cadre d'un traitement ou d'une prophylaxie post-exposition, la voie IV est recommandée par rapport à la voie IM pour une action plus rapide. Les doses recommandées chez l'adulte et l'enfant âgé de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg sont les suivantes

Traitement curatif : dose unique de 600 mg (300 mg par anticorps) en IV lente (perfusion)

Les volumes correspondant à la dose prescrite de tixagevimab et de cilgavimab sont à diluer ensemble dans une même poche de NaCl 0,9% 100 mL. La totalité de la solution diluée est à administrer par voie IV, sur une durée d'au moins 30 minutes, avec filtre 0,2 µM. A la fin de la perfusion, effectuer un rinçage de la ligne avec au moins 25 à 50 mL de NaCl 0.9%.

Une surveillance (pression artérielle, fréquence cardiaque, température, saturation en oxygène) doit être réalisée pendant la durée de la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion.

Données d'efficacité limitées (ANSM) :

Les autorisations d'accès compassionnel (AAC) sont octroyées au regard des situations d'impasse thérapeutique, compte-tenu des options thérapeutiques disponibles à ce jour non actives sur le VOC Omicron. L'efficacité de l'AZD7442 (ou Evusheld®) en traitement curatif ou en prophylaxie post-exposition, particulièrement en cas d'infection par le VOC Omicron est à ce jour incertaine. En effet, son utilisation n'est validée que dans la prophylaxie pré-exposition sur la base des résultats de l'étude PROVENT. La communication du laboratoire relative à l'étude de phase III TACKLE (AZD7442 en traitement curatif chez le patient ambulatoire à haut risque) rapporte une réduction du risque de

développer une forme grave de la maladie ou de décéder par rapport au placebo. Cependant, aucune donnée complémentaire ni publication des résultats de cette étude n'est disponible à ce stade. Dans l'essai STORM CHASER en prophylaxie post-exposition, des résultats d'analyses en sous-groupe suggèrent une efficacité de l'AZD7442 à réduire l'incidence de COVID-19 symptomatique chez les sujets ayant un test RT-PCR négatif à l'inclusion. Toutefois, la significativité n'a pas été atteinte sur le critère de jugement principal, ce qui rend discutable toute interprétation d'analyses en sous-groupe. Enfin, ces études n'ayant pas été réalisées dans un contexte épidémiologique de circulation du VOC Omicron, et compte-tenu des données de la littérature rapportant une baisse de l'activité neutralisante de l'AZD7442 sur ce VOC, l'extrapolation des résultats d'efficacité de ces études au contexte épidémiologique actuel demeure incertaine. A noter que deux études de phase III sont actuellement en cours pour permettre de documenter l'efficacité de l'AZD7442 en traitement curatif, en particulier l'étude DISCOVERY promue par l'INSERM et une étude indépendante internationale ACTIV3. Ainsi, afin d'être en mesure d'évaluer le bénéfice/risque de l'AZD7442 dans une population cible déterminée, il convient de privilégier l'inclusion de patients dans les essais cliniques.

Précautions d'emploi :

Evènements cardiovasculaires et/ou thrombo-emboliques (notamment infarctus du myocarde) : suite à un signal de disproportion d'évènements cardiovasculaires en défaveur d'Evusheld® dans les études PROVENT et TACKLE, il est recommandé de ne pas l'administrer chez des patients ayant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (dyslipidémie, diabète, obésité, hypertension, tabagisme, sujet âgé).

Compte tenu de ce risque de complications cardiovasculaires, coronariennes en particulier suite à l'administration d'Evusheld®, la balance bénéfique / risque doit être évaluée au cas par cas. Le groupe de travail AP-HP recommande de ne pas administrer Evusheld® chez les patients à haut risque de complications coronaires (antécédent d'infarctus du myocarde récent, insuffisance coronaire symptomatique, syndrome coronaire aigu).

II/ Traitement prophylactique chez les patients immunodéprimés non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination et susceptibles de développer des formes graves de COVID-19

Compte tenu de l'évolution de la pandémie COVID 19 avec la prédominance des sous variants BA1 et BA2 d'Omicron au printemps 2022, seule la bithérapie tixagevimab + cilgavimab (Evusheld® - Astra-Zeneca) reste utilisable.

II.1 Prophylaxie post-exposition

Compte tenu de l'émergence et de la très large prédominance du variant Omicron en ce début d'année 2022, l'utilisation de Ronapreve® n'est plus préconisé en prophylaxie post-exposition. Son administration demeure éventuellement encore possible exclusivement en cas de contact présumé avec un variant Delta sous réserve de réaliser un criblage à la recherche du type de variant infectant le patient index.

Prophylaxie post exposition avec la bithérapie Evusheld® : accès compassionnel accordé par l'ANSM le 14 janvier 2022 (Cf. [RCP AAC](#)).

Pour cet accès, tous les critères suivants doivent être remplis :

Patient adulte ou enfant (âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg) cas-contact d'un sujet infecté par le SARS-CoV-2 (variant omicron confirmé ou suspecté au vu de la situation épidémique locale).

Sujet n'ayant pas développé du fait de son immunosuppression une réponse vaccinale satisfaisante après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations vaccinales en vigueur (patient non répondeur ou faiblement répondeur) ou sujet non éligible à la vaccination.

Sujet appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 (critères ANRS MIE) :

- Patient atteint d'un cancer solide
- Receveur de greffes d'organes solides
- Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
- Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique et type CAR-T celle ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques
- Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif

✓ **Posologie**

Dans le cadre d'un traitement ou d'une prophylaxie post-exposition, la voie IV est recommandée par rapport à la voie IM pour une action plus rapide.

Prophylaxie post-exposition : dose unique de 220 mg (110 mg par anticorps) en IV lente (perfusion). Une posologie plus élevée à 600 mg (300 mg de chaque anticorps) est proposée par certains experts du groupe AP-HP.

Les volumes correspondant à la dose prescrite de tixagevimab et de cilgavimab sont à diluer ensemble dans une même poche de NaCl 0,9% 100 mL. La totalité de la solution diluée est à administrer par voie IV, sur une durée d'au moins 30 minutes, avec filtre 0,2 µM. A la fin de la perfusion, effectuer un rinçage de la ligne avec au moins 25 à 50 mL de NaCl 0,9%.

Une surveillance (pression artérielle, fréquence cardiaque, température, saturation en oxygène) doit être réalisée pendant la durée de la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion.

II.2 Prophylaxie pré-exposition

Compte tenu de l'émergence et de la prédominance du variant Omicron en ce début d'année 2022, l'utilisation de Ronapreve® n'est plus préconisée en prophylaxie pré-exposition.

Seul Evusheld® est indiqué et utilisable en prophylaxie pré-exposition (ayant gardé une activité contre les sous variants BA1 et BA2 d'Omicron, avec une activité plus importante sur BA2 que sur BA1). Evusheld® est indiqué dans ce cadre chez les patients immunodéprimés non-répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps anti S < 260 BAU / mL). Evusheld® s'administre en injection intramusculaire (deux injections, une dans chaque muscle fessier avec chaque anticorps) ou par voie intraveineuse (perfusion IV lente) tous les 6 mois.

Modalités d'utilisation en prophylaxie pré-exposition de la bithérapie Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab) des laboratoires Astra-Zeneca

Les termes de l'indication sont les suivants :

Prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :

- ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur
- OU **non éligibles à la vaccination** et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

Eligibilité des patients à la prophylaxie pré-exposition et suivi biologique

Un test virologique de détection du SARS-CoV-2 (RT_qPCR sur prélèvement naso-pharyngé) **négatif** et sérologique quantitative (recherche d'anticorps anti-S) sont nécessaires avant la mise en place d'un traitement en prophylaxie pré-exposition.

Il convient de se référer au RCP de l'Autorisation d'Accès Précoce qui détaille le suivi biologique du patient (cf [RCP AAP Evusheld®](#))

Compte tenu de la prédominance croissante du variant Omicron et de ses sous-variants, c'est Evusheld® qui doit être utilisé en prophylaxie pré-exposition.

Compte tenu du risque de complications cardiovasculaires, coronariennes en particulier suite à l'administration d'Evusheld®, la balance bénéfique / risque doit être évaluée au cas par cas. Le groupe de travail AP-HP recommande de ne pas administrer Evusheld® chez les

patients à haut risque de complications coronaires (antécédent d'infarctus du myocarde récent, insuffisance coronaire symptomatique, syndrome coronaire aigu).

Il est recommandé de ne pas administrer Evusheld® par voie intramusculaire chez les patients sous anticoagulant ou chez ceux présentant des troubles de la coagulation. Pour ces patients, la voie IV doit être utilisée.

Une plateforme internet mise à disposition par les laboratoires AstraZeneca via le lien suivant : www.prophylaxie-tixagevimab-cilgavimab.fr permet d'effectuer la déclaration d'utilisation pour un patient et transmettre les données de suivi prévues par le PUT-RD.

Surveillance post-traitement et suivi virologique

L'administration doit se faire dans un environnement hospitalier permettant la surveillance et la prise en charge de toute réaction liée à l'administration ou une réaction allergique pendant l'administration et au moins pendant 30 minutes après administration complète du traitement.

Les patients devront faire l'objet d'une surveillance virologique et immunologique tous les 3 mois par un test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé (le cas échéant par un séquençage de la souche virale et une recherche de mutations) et un dosage des anticorps anti-S et anti-N.

✓ Posologie

Pour des patients qui n'auraient pas encore reçu d'injection d'Evusheld®, la posologie recommandée pour l'association de tixagévimab et de cilgavimab est de 600 mg :

- 300 mg de tixagévimab (3 mL – 2 flacons)
- 300 mg de cilgavimab (3 mL – 2 flacons)

Le temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique protectrice minimale (2,2 µg/mL) est estimée à 6 heures après l'administration. **La durée de protection après l'administration prophylactique d'une dose de 600 mg de l'association de tixagévimab et de cilgavimab est estimée à au moins 6 mois.**

Pour les patients qui ont déjà reçu depuis fin décembre 2021 une première injection de l'association de tixagévimab et de cilgavimab à 300 mg :

- **150 mg de tixagévimab (1,5 mL – 1 flacon)**
- **150 mg de cilgavimab (1,5 mL – 1 flacon)**

Il est recommandé d'effectuer une nouvelle injection trois mois après la première injection de l'association de tixagévimab et de cilgavimab à la dose de 300 mg :

- **150 mg de tixagévimab (1,5 mL – 1 flacon)**
- **150 mg de cilgavimab (1,5 mL – 1 flacon)**

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association de tixagévimab et de cilgavimab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Aucune donnée n'est disponible.**

✓ **Administration**

Se référer au RCP pour les précautions particulières d'élimination et de manipulation : [lien](#)

Le tixagévimab et le cilgavimab doivent être administrés consécutivement sous forme **d'injections intramusculaires (IM) à deux points d'injection distincts (un pour chaque anticorps)**, de préférence une injection dans chaque muscle glutéal (fessier).

Les solutions injectables ne contiennent pas de conservateur. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Dans le cadre d'un traitement ou d'une prophylaxie post-exposition, la voie IV est recommandée par rapport à la voie IM pour une action plus rapide. Malgré la mention IM sur l'étiquetage des flacons, ceux-ci peuvent être utilisés par voie IV.

Les volumes correspondant à la dose prescrite de tixagévimab et de cilgavimab sont à diluer ensemble dans une même poche de NaCl 0,9% 100 mL. La totalité de la solution diluée est à administrer par voie IV, sur une durée d'au moins 30 minutes, avec filtre 0,2 µM. A la fin de la perfusion, effectuer un rinçage de la ligne avec au moins 25 à 50 mL de NaCl 0.9%.

Une surveillance (pression artérielle, fréquence cardiaque, température, saturation en oxygène) doit être réalisée pendant la durée de la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion.

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

Mise à jour 14 Avril 2022

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/actualites/decision-du-29-04-2020-autorisant-la-collecte-la-preparation-la-conservation-la-distribution-et-la-delivrance-du-produit-sanguin-labile-plasma-convalescent-covid-19-et-le-soumettant-a-des-conditions-particulieres-dutilisation-dans-linteret-d>).

Cette efficacité a été rapportée dans une cohorte observationnelle française de 17 patients (Hueso et al. 2020) et confirmée dans une revue de la littérature (Senefeld et al) et une étude de cohorte de « exposé/non exposé » avec score de propension (Thomson, et al.). Ces données ont été récemment confortées par les résultats de la cohorte « exposé/non exposé » multicentrique Française avec score de propension apportant des arguments supplémentaires d'efficacité chez les patients avec hémopathie lymphoïdes B, en particulier si traitement associé par rituximab (Hueso et al. 2022).

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

Mise à jour 13 janvier 2022

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. Les fluoroquinolones ne sont pas formellement contre-indiquées pendant la grossesse : « Une atteinte des cartilages articulaires a été mise en évidence chez de jeunes animaux et chez l'enfant traités directement en post-natal par certaines quinolones/fluoroquinolones (toxicité juvénile). Cette toxicité n'est pas retrouvée chez l'animal exposé in utero et aucun cas n'a été décrit à ce jour chez des enfants de mères traitées par une quinolone/fluoroquinolone pendant la grossesse. Si une fluoroquinolone est nécessaire, on préférera si possible la ciprofloxacine mieux connue chez la femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse, Cependant, si la lévofloxacine présente un réel avantage, son utilisation est envisageable (source le crat.org).

Justificatifs et référence : cf. annexe

Autres traitements

Mise à jour 28 janvier 2022

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

- **Autres anti IL6** : sarilumab, cetuximab
- **Anti JAK** : Baricitinib
- **Colchicine** : le niveau de preuve d'efficacité thérapeutique dans la prise en charge des patients COVID+ n'est pas suffisant pour la recommander dans l'état actuel des connaissances.

En effet, la colchicine a été testée dans quelques essais cliniques de faible puissance sans résultats très convaincants. Seule l'étude canadienne COLCORONA, randomisée en double insu versus placebo, a une puissance suffisante car elle a inclus 4488 patients COVID+ non hospitalisés. La différence sur le critère principal d'évaluation (mortalité ou hospitalisation) n'est pas statistiquement significative en ITT (analyse en intention de traitement sur tous les patients inclus) entre les deux groupes 4,7% versus 5,8% (p=0.08). Elle est à la limite de la signification (p=0.04) lorsque l'analyse porte sur les patients avec PCR positive confirmée : 4,6 % versus 6%. Les décès sont certes moins fréquents dans le groupe colchicine (5/2235 versus 9/2253), mais ces nombres sont très faibles et la différence n'est pas statistiquement significative. Par ailleurs, on connaît les effets indésirables de la colchicine (diarrhée notamment).

Fluvoxamine (et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) : plusieurs études ont testé leur activité thérapeutique dans la COVID sur la base d'observations épidémiologiques et de test *in vitro* d'activité antivirale. Deux études contrôlées ont été publiées. L'une en faveur d'une efficacité thérapeutique mais portant sur un faible nombre de patients et l'autre portant sur 1500 patients apportant des résultats partiellement favorables mais non significatifs sur la mortalité. Des études complémentaires s'avèrent nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats et observations préliminaires. Il n'est donc pas recommandé à ce stade d'utiliser ces traitements pour le traitement de la COVID.

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 démontré. Ils ne doivent donc pas être prescrits.

- **L'azithromycine**
- **L'hydroxychloroquine** (ou la chloroquine)
- **L'association azithromycine / hydroxychloroquine**

- L'association **lopinavir – ritonavir**
(cf avis du HCSP du 25 novembre 2020 en annexe).
- **Immunoglobulines polyvalentes IV**
Les immunoglobulines polyvalentes se sont avérées inefficaces (Mazeraud A et al Lancet Respir Med. 2021).

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

Vaccins

Mise à jour 14 avril 2022

- **Comirnaty®** ; Vaccin ARNm (Pfizer/Biontech) : [RCP](#)
- **Spikevax®** ; Vaccin ARNm (Moderna) : [RCP](#)
- **Vaxzevria®** ; Vaccin ADN recombinant (AstraZeneca) : [RCP](#)
- **COVID-19 Vaccine Janssen®** ; Vaccin ADN recombinant (Janssen) : [RCP](#)
- **Nuvaxovid®** ; Vaccin à protéine recombinante associé à l'adjuvant Matrix-M (**Novavax**) : [RCP](#)

Complications thrombotiques : Recommandations concernant la vaccination Astra Zeneca et Janssen au vu des informations officielles disponibles à ce jour, et soumises à évolution en fonction des mises à jour disponibles.

Pr David Smadja (HEGP) / 15 Avril 2021

De manière générale :

Les avantages du vaccin dans la lutte contre la COVID-19 sont largement supérieurs au risque d'événements indésirables rapportés à ce jour y compris pour la vaccination par le vaccin Astra Zeneca.

A- Thrombose associée à une thrombopénie post-vaccination Astra-Zeneca (VITT)

Des thromboses associées à une thrombopénie ont été observées après la vaccination contre la COVID-19 avec le vaccin Astra Zeneca. ***Ce syndrome a été nommé VITT pour Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia.***

Les cas se présentent généralement dans les 20 premiers jours après la vaccination et sont caractérisés par une thrombopénie, des D-dimères élevés et des événements thrombotiques de site volontiers atypiques (thrombophlébites cérébrales, thromboses digestives ou

splanchniques...), mais des cas d'embolies pulmonaires et de thromboses artérielles ont aussi été rapportées.

Des anticorps anti-facteur plaquettaire 4 (PF4) /héparine ont été identifiés, de manière similaire à la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), mais en l'absence d'exposition préalable du patient à un traitement par l'héparine, à la différence de la TIH ou l'on retrouve ces mêmes anticorps. Les IgG anti-PF4/héparine sont détectés par le test ZYMUTEST HIA IgG (possibilité de centraliser l'examen 7 jours/7 dans le service d'Hématologie biologique de l'HEGP : 01 56 09 38 43 - Dr Nicolas Gendron 01 56 09 39 38 / Pr David Smadja 01 56 09 39 33).

Le traitement proposé est l'utilisation :

- D'immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (IgIV) car c'est le traitement le plus susceptible d'influencer le processus de la maladie. Administrer 1 g/kg (divisé en deux jours si nécessaire), quel que soit le degré de thrombopénie, et revoir l'évolution clinique.
 - Des corticoïdes (prednisolone ou méthylprednisolone) en association ou non aux IgIV : posologie de 1 mg/Kg/Jour de prednisolone, quel que soit le degré de thrombopénie, et revoir l'évolution clinique.
 - ÉVITER les transfusions plaquettaires.
 - ÉVITER l'héparine et les HBPM
 - En fonction du tableau clinique : utiliser un anticoagulant non héparinique : anticoagulant oraux directs (rivaroxaban, apixaban), fondaparinux ou danaparoïde sodique, voire selon la criticité l'argatroban peut être utilisé
- Le risque hémorragique et thrombotique doit être soigneusement évalué et des doses plus faibles d'anticoagulants peuvent être appropriées alors que la numération plaquettaire est encore abaissée.
- Les échanges plasmatiques peuvent également être envisagés.

Synthèse pratique pour la prise en charge initiale :

-Suspecter une VITT si association de :

- Vaccination par Astra-Zeneca récente (< 20 jours)
- Thrombopénie < 150.000 /mm³
- Thrombose aiguë (veineuse, artérielle...)

Informations conseils diagnostiques et/ou thérapeutiques :

- Pr Olivier Sanchez (Pneumologie HEGP) - 01 56 09 34 87
- Pr David Smadja (Hématologie HEGP) -01 56 09 39 33

B- Les réponses qui peuvent être apportées aux questions des patients sont :

- **Thrombophilie génétique et ATCD thrombose veineuse**

Les patients porteurs d'une thrombophilie génétique, avec ou sans antécédents de thrombose personnels (ou familiaux), traités ou non au long cours par anticoagulants, sont éligibles pour la vaccination, y compris avec le vaccin Astra Zeneca lorsqu'ils sont âgés de plus de 55 ans.

- **Syndromes myéloprolifératifs**

Les patients porteurs d'un autre facteur de risque acquis de type syndrome myéloprolifératif sont éligibles à la vaccination (recommandation du FIM). Avis d'expert : la vaccination AZ peut être proposée s'ils n'ont pas d'ATCD de thrombose et s'ils ont un traitement antiplaquettaire.

- **ATCD de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT)**

Ces patients pourraient être éligibles par la vaccination par ARNm en attendant d'avoir des données solides. Ainsi, au titre du principe de précaution nous recommandons de plutôt orienter les patients avec antécédents de TIH ou PTT vers la vaccination par ARNm en attendant d'avoir des données solides.

- **Syndrome des antiphospholipides (SAPL)**

Il n'existe pas de données solides aujourd'hui pour contre-indiquer la vaccination y compris la vaccination par le vaccin Astra Zeneca chez les patients souffrant d'un SAPL thrombotique.

Ainsi, au titre du principe de précaution nous recommandons de plutôt orienter les patients

atteints d'un SAPL ou un lupus associé à un SAPL, vers la vaccination par ARNm en attendant d'avoir des données solides sur les autres types de vaccins anti-SARS-CoV-2.

- **Purpura thrombopénique immunologique (PTI)**

Le PTI n'est pas à ce jour reconnu comme étant en soi un facteur de risque de COVID-19 sévère. Il a été rapporté de façon exceptionnelle la survenue de thrombopénies immunologiques avec les vaccins à ARNm Pfizer et Moderna. Des cas également exceptionnels (incidence < 1/100 000) de thrombose grave dans des sites inhabituels s'accompagnant de thrombopénie et touchant préférentiellement des femmes jeunes ont été par ailleurs rattachés au vaccin Astra Zeneca et dont le mécanisme est en cours d'investigation. En dehors de l'âge et du sexe, aucun facteur de risque associé à ce risque thrombotique n'a été identifié à ce jour.

Au vu de l'importance de l'épidémie et de la gravité potentielle de l'infection par le SARS-CoV-2, la vaccination contre la COVID-19 est vivement conseillée chez les patients atteints de PTI à risque de développer une forme sévère de COVID-19 en raison de leurs comorbidités, tels que définies par les autorités sanitaires et chez ceux éligibles à la vaccination par leur âge.

Conformément à la recommandation de l'HAS, chez **les patients de moins de 55 ans atteints de PTI**, la balance bénéfices/risques plaide en faveur de l'utilisation d'un vaccin ARNm ou d'un autre vaccin à venir en fonction de leur accessibilité dans les prochains mois.

Les patients âgés de plus de 55 ans atteints de PTI peuvent recevoir indépendamment un vaccin ARNm ou le vaccin Astra Zeneca en fonction de leur disponibilité car le risque de survenue d'une thrombopénie immunologique avec un vaccin ARNm ou d'un accident thrombotique avec le vaccin Astra Zeneca est à ce jour négligeable comparé au risque de développer une infection COVID-19 grave en pleine période de pandémie.

Enfin, dans l'attente d'informations supplémentaires concernant le mécanisme des thromboses observées avec le vaccin Astra Zeneca, Il apparaît raisonnable de privilégier lorsque cela est possible l'utilisation des vaccins ARNm chez les patients atteints **de PTI ayant**

des antécédents de thrombose ou dont la thrombopénie s'intègre dans le cadre d'un syndrome des anti-phospholipides.

Ces recommandations sur le PTI ont été rédigé le 8 avril 2021 par le conseil scientifique du CERECAL et est susceptible d'être modifié dans les jours/semaines à venir en fonction des informations supplémentaires qui pourraient être fournies par les autorités de santé ou les études qui sont en cours.

Charte de la vaccination contre la COVID-19 à l'AP-HP

Elaborée et validée par le COPIL vaccination COVID - 21 janvier 2021

L'AP-HP participe à la campagne nationale de vaccination contre la COVID-19. Cette campagne s'inscrit dans le cadre de la stratégie vaccinale, arrêtée par le ministre des Solidarités et de la Santé, qui vise à déterminer les personnes prioritaires pour la vaccination en fonction des enjeux de santé publique. La stratégie vaccinale se décline selon les recommandations de l'HAS et s'appuie sur un comité d'orientation. Elle évolue dans le temps avec l'arrivée progressive des doses de vaccins. Elle se doit d'être appliquée de façon homogène par l'ensemble des lieux de vaccinations à un instant donné.

Une « charte de la vaccination contre la COVID-19 à l'AP-HP » est proposée afin de soutenir les équipes et d'assurer une mise en œuvre homogène de la campagne de vaccination dans tous les établissements de l'AP-HP. Cette charte est guidée par le respect des principes de justice et d'équité pour la mise à disposition du vaccin dans un contexte de ressources contraintes, les approvisionnements étant progressifs et pilotés au niveau national.

Cette charte a fait l'objet d'une relecture éthique. Elle pourra donner lieu à des ajustements en tant que de besoin.

- 1- Les professionnels de l'AP-HP s'engagent à respecter les priorités vaccinales déterminées par la campagne de vaccination nationale.
- 2- L'ajustement entre le nombre de doses disponibles sur une période et l'organisation du calendrier des personnes à vacciner doit être établi de manière coordonnée au niveau de chaque groupe hospitalo-universitaire. Cette stratégie doit être explicitement partagée avec les représentants des usagers et communiquée aux équipes.
- 3- Aucun professionnel ne doit être amené à prendre seul la décision d'une vaccination hors critère défini par la mise en œuvre de la campagne de vaccination. Il s'agit à la fois de protéger chacun de décisions éthiques difficiles et de garantir que les règles nationales s'appliquent à tous.

Pour toute demande de vaccination en dehors des priorités clairement définies, au titre d'un état de fragilité particulier qui justifierait de façon exceptionnelle de déroger aux recommandations officielles, la décision devra être collégiale et impliquer, selon les situations, l'équipe de santé au travail, l'équipe de soins, la mise en place d'une réunion de concertation pluridisciplinaire ou tout autre cadre collégial adapté.

Ces situations exceptionnelles doivent être tracées et portées à la connaissance des instances dans le cadre de la démarche de transparence évoquée au point 6 de cette charte.

- 4- Aucune dose de vaccin ne doit être perdue. Une dose en risque de péremption peut être administrée à une personne ne répondant pas aux critères de priorisation. Une liste des personnes volontaires à solliciter – patients ou professionnels – non prioritaires en première intention selon les critères en vigueur, peut être établie à cette fin. La bonne organisation des vaccinations doit garantir que ces situations soient exceptionnelles.
- 5- Les données de traçabilité permettant l'élaboration du tableau de bord VaccinCOVID doivent être saisies quotidiennement. Ce tableau de bord sera consolidé par semaine et par mois et largement diffusé aux équipes.

Il doit notamment permettre de suivre la progression de la vaccination au sein des populations cible, et celle des personnes vaccinées hors critères, tout en respectant la confidentialité des données individuelles de santé.

- 6- Les instances, les représentants des usagers et les comités d'éthique doivent avoir accès à une information claire et transparente sur l'évolution de la vaccination et être associés au mieux à son organisation.

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 le 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 bénéfique/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 oxygéo-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 oxygéo-requérance définie par une SpO₂ ≤ 94 % en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
 - D'âge ≤ 70 ans ;
 - Après évaluation du rapport bénéfique/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 oxygéo-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 au 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 (Dectancy[®] 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 Cortancy[®] 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.

Addendum AP-HP :

L'AGEPS de l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris a mis à disposition des Pharmacies à usage intérieur des hôpitaux de l'AP-HP en date de 14 décembre 2020, une préparation hospitalière de comprimés dosés à 6 mg spécifiquement dédiée au traitement des maladies respiratoires inflammatoires liées à la COVID-19. Cette formulation galénique devrait faciliter l'administration par voie orale de cette posologie (Dexaméthasone AP-HP 6 mg, comprimé).

Références

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N et al. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID 19 – preliminary 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>

4. AGEPS AP-HP. Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé. DEXAMETHASONE AP-HP 6 mg Comprimé. 14 décembre 2020

5. ANSM. Résumé des Caractéristiques du produit DEXAMETHASONE MYLAN 4 mg/1 ml et 20 mg/5 mL, solution injectable en ampoule. 15 décembre 2020.

6. Saad AF, Chappell L, Saade GR, Pacheco LD. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020 Oct 1; 136(4) : 823–6.

7. Di Mascio D, Buca D, Berghella V, Khalil A, Rizzo G, Odibo A et al. Counseling in maternal-fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 May; 57 (5) : 687-97.

✓ 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 rallongée 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 with severe COVID19 : 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](https://doi.org/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, I² = 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, donc avant la publication des résultats de l'étude RECOVERY)

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 fongique, l'utilisation du tocilizumab pourrait être laissée à la responsabilité du prescripteur après discussion collégiale du rapport bénéfique/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.

Etude RECOVERY (pre-print disponible uniquement) : en attente de publication¹⁰.

Références

1. Rosas I, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Baghani S et al. (COVACTA) Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. N Engl J Med. 2021 Feb 25. [doi: 10.1056/NEJMoa2028700](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700). Online ahead of print.
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. (EMPACKTA) Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20-30. [doi: 10.1056/NEJMoa2030340](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340).
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>
10. RECOVERY Collaborative Group, Peter W Horby, Guilherme Pessoa-Amorim, Leon Peto, Christopher E Brightling, Rahuldeb Sarkar, Koshy Thomas et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.02.11.21249258; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>
11. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25. doi: [10.1056/NEJMoa2100433](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433).

✓ **Anakinra (Kineret®)**

1. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med. 2021 Oct; 27(10):1752-1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z

✓ **Anticorps monoclonaux**

I/ Informations sur Xevudy® (sotrovimab)

Le sotrovimab est devenu inactif au printemps 2022 contre les sous-variants d’Omicron BA1 et BA2. Il n’est donc utilisable en 2022 que chez les patients infectés par Omicron en dehors de ces deux sous – variants.

Traitement en curatif avec le Sotrovimab (Xevudy®)

Le sotrovimab est actif contre le variant omicron.

Les termes de l'accès précoce accordé par l'HAS sont les suivants : traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- 1. Les patients de 80 ans et plus ;**
- 2. Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :**
 - Chimiothérapie en cours,
 - Transplantation d'organe solide,
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur,
 - Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines,
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab ;
- 3. Les patients à risque de complications :**
 - Obèse (IMC > 30 kg/m²),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
 - Hypertension artérielle compliquée,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Diabète (de type 1 et de type 2),
 - Insuffisance rénale chronique,
 - Autres pathologies chroniques.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique et concerne également la femme enceinte.

Il est recommandé (cf [RCP](#)) d'administrer Xevudy® dans les 5 jours suivants l'apparition des symptômes de la COVID-19

Recommandations du groupe de travail: compte tenu des contraintes logistiques, il est préconisé pour l'instant (en date du 27 janvier 2022) de réserver les traitements par sotrovimab aux patients à très hauts risque (groupe 2 de la classification ANRS-MIE ci-dessus) d'évoluer vers une forme grave de COVID.

Une plateforme internet mise à disposition par les laboratoires GSK via le lien suivant : www.sotrovimab-accessprecoce.fr permet d'effectuer la déclaration d'utilisation pour un patient et transmettre les données de suivi prévues par le PUT-RD.

Surveillance post-traitement et suivi virologique

Surveillance pendant une heure post administration : risque de réaction d'hypersensibilité immédiate.

✓ Posologie

La dose recommandée est une perfusion intraveineuse (IV) unique de 500 mg administrée après dilution.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients atteints d'insuffisance hépatique.

✓ Administration

Se référer au RCP pour les précautions particulières d'élimination et de manipulation : [lien](#)

Chaque flacon contient 500 mg de sotrovimab dans 8 mL (62,5 mg/mL).

Traitement de la COVID	
Volume à prélever	Volume total 1 dose : 8 mL Total : 1 flacon
Poche préremplie	NaCl 0,9% ou G5% : 50 mL ou 100 mL
Temps de perfusion / Débit de perfusion	
50 mL	30 minutes [débit 100 mL/Hr]
100 mL	30 minutes [débit 200 mL/Hr]

L'utilisation d'un filtre en ligne ou complémentaire de 0,2 micron est fortement recommandée.

Administrer la totalité de la poche

II/ Informations sur RONAPREVE

Utilisation de Ronapreve® en curatif uniquement chez les patients infectés par le variant delta

L'administration de Ronapreve® chez un patient COVID-19 ne doit donc s'envisager qu'après identification du variant en cause par criblage post PCR

Deux situations sont à distinguer suite à l'attribution successive des deux indications de Ronapreve®: traitement des formes symptomatiques légères à modérées chez les patients âgés de 12 ans et plus ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et traitement des patients hospitalisés sous oxygénothérapie non invasive. Dans ces deux situations les patients visés sont ceux à risque de développer des formes graves de COVID-19.

- En date du 15 mars 2021, faisant suite à l'avis favorable du 26 février 2021 de l'EMA concernant la mise en place de procédures nationales d'accès précoce avant AMM, l'ANSM a publié deux ATU de cohorte pour des combinaisons d'anticorps monoclonaux indiquées dans le traitement **des formes symptomatiques légères à modérées de la COVID-19** chez les adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. Dans cette indication initiale, les patients ne devaient pas nécessiter une oxygénothérapie

du fait de la COVID-19. Pour être éligibles au traitement, les patients doivent être en capacité de recevoir le traitement **dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes.**

- En date du 4 septembre 2021, une extension d'indication aux **patients hospitalisés sous oxygénothérapie non invasive** et séronégatifs (IgG anti S) a été établie par l'ANSM avec la bithérapie Ronapreve® (casirivimab – imdévimab) à fortes doses (cf posologies) mais toujours chez les patients susceptibles de développer des formes graves de COVID.

Les patients éligibles seront donc soit des patients ambulatoires sélectionnés par leur médecin traitant en ville, soit des patients déjà hospitalisés (COVID « nosocomiaux »). Pour les patients de ville, les médecins traitants devront faire appel au SAMU/centre 15 pour être mis en contact avec les praticiens référents de chaque établissement de l'AP-HP. C'est le praticien hospitalier qui confirme l'éligibilité du patient au traitement pour la prescription.

La prise en charge des patients ambulatoire (administration de la perfusion intraveineuse des anticorps et surveillance post-injection pendant au moins une heure) se fera dans les lieux dédiés dans chaque établissement de l'Assistance-Publique des Hôpitaux de Paris.

Pour les patients hospitalisés oxygéo-requérants, l'administration sera réalisée dans le service d'hospitalisation du patient.

Populations éligibles (ATU de cohorte) :

Tenant compte de l'avis de l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes, les populations éligibles à ces deux associations d'anticorps monoclonaux (y compris chez la femme enceinte) sont définies comme suit :

1. Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des :

- Chimiothérapie en cours
- Transplantation d'organe solide
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- Maladie rénale avec DFG < 30 mL/min ou dialyse
- Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur
- Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines
- Traitement immunosuppresseur incluant rituximab
- Infection par le VIH non contrôlée ou stade SIDA

2. Les patients à risque de complications :

- Obésité (IMC>30)
- BPCO et insuffisance respiratoire chronique
- Hypertension artérielle compliquée
- Insuffisance cardiaque
- Diabète (de type 1 et de type 2)
- Insuffisance rénale chronique
- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Sclérose latérale amyotrophique
- Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes

- Myopathies avec capacité vitale forcée <70%
- Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)
- Trisomie 21

3. Les patients de plus de 80 ans

La population cible est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique.

En date du 4 septembre, les patients présentant une forme sévère de la COVID-19 sont exclus de l'ATU de cohorte.

Une plateforme internet mise à disposition par les laboratoires Roche via le lien suivant : www.atu-casirivimab-imdevimab.fr permet d'effectuer la déclaration d'utilisation pour un patient et transmettre les données de suivi prévues par le PUT-RD.

Surveillance post-traitement et suivi virologique

Surveillance pendant une heure post administration : risque de réaction d'hypersensibilité immédiate.

Les patients doivent faire l'objet d'un suivi virologique à J7 post traitement.

Ce suivi virologique doit comporter

- des mesures de la charge virale avec l'obtention des valeurs de Ct
- une RT-PCR nasopharyngée de criblage
- un séquençage par NGS selon l'excrétion virale

A J7, en cas de **valeur de la charge virale moyenne exprimée en Ct inférieure à 31** ou d'**absence de décroissance** de la **charge virale à J+7**, un **suivi virologique renforcé** doit se mettre en place comportant un test par **RT-PCR nasopharyngé** et la **recherche de variants**. Le calendrier des visites supplémentaires est à décider en collégialité entre cliniciens et virologues.

- ✓ **Posologie** dans le cadre du traitement curatif

. **Casirivimab + imdevimab 120 mg/mL :**

	Traitement de la COVID	
	Patient hospitalisé du fait de la COVID-19 et séronégatifs (IgG anti-S)	Patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-

	nécessitant une oxygénothérapie non invasive	19 et délai maximum de 5 jours après le début des symptômes
	Test RT-PCR positif	
Posologie	1 dose unique	1 dose unique
	4000 mg de casirivimab et 4000 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion IV	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion IV

✓ Administration

. Casirivimab + imdevimab 120 mg/mL :

Se référer au RCP pour les précautions particulières d'élimination et de manipulation : [lien](#)

	Traitement de la COVID	
	Patient hospitalisé du fait de la COVID-19 et séronégatifs (IgG anti-S) nécessitant une oxygénothérapie non invasive	Patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et délai maximum de 5 jours après le début des symptômes
Volume à prélever	Volume total 1 dose : 66,66 mL 33,3 mL de 3 flacons multidoses de 20 mL de casirivimab 33,3 mL de 3 flacons multidoses de 20 mL d'imdevimab Total : 6 flacons	Volume total 1 dose : 10 mL 2,5 mL de deux flacons unidoses de 6 mL de casirivimab 2,5 mL de deux flacons unidoses de 6 mL d'imdevimab Ou 5,0 mL d'un flacon multidose de 20 mL de casirivimab 5,0 mL d'un flacon multidose de 20 mL d'imdevimab
Poche préremplie	NaCl 0,9% : 250 mL	NaCl 0,9% : 50 mL, 100 mL ou 250 mL
Débit de perfusion maximal / Temps de perfusion minimum		
50 mL	-	20 minutes [210 mL/hr]
100 mL	-	20 minutes [360 mL/hr]
250 mL	60 minutes (+/- 15 minutes) [débit 250 mL/Hr]	30 minutes [540 mL/hr]

L'utilisation d'un filtre en ligne ou complémentaire de 0,2/0,22 micron est fortement recommandée.

Administrer la totalité de la poche

Une fois la perfusion terminée, rincer avec au minimum 25 à 50 mL de NaCl 0,9 %.

- Références

1. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):238-251. [doi: 10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002).

2. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19 A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Feb 16;325(7):632-644. doi: [10.1001/jama.2021.0202](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202).

3. Avis du haut conseil de santé publique du 28 janvier 2021 : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=980>

4. Avis du haut conseil de santé publique du 23 mars 2021 : actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du COVID-19 (Tocilizumab et anticorps monoclonaux) : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=997>

5. Planas D, Saunders N, Mars P et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 variant Omicron to antibody neutralization. Nature 2021 dec <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-03827-2/d41586-021-03827-2.pdf>

- **Documents ANSM** : ATU de cohorte : Protocole d'utilisation, critères d'inclusion, RCP

Bamlanivimab (700 mg/20 mL) + etesivimab (700 mg/20 mL) : [lien](#)

Casirivimab + imdevimab 120 mg/mL (Ronapreve®) : AAP [lien](#) ;

Sotrovimab 500 mg (Xevudy®) : AAP [lien](#)

Tixagévimab 150 mg / Cilgavimab 150 mg, solution injectable (Evusheld®) : AAP [lien](#) et AAC [lien](#)

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

Références

1. Hueso T, Poudroux 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 Pratz 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, Zhang W, 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>
7. Senefeld JW, Klassen SA, Ford SK, Senese KA, Wiggins CC, Bostrom BC et al. Use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunosuppression. Transfusion. 2021 Aug;61(8):2503-2511. doi: 10.1111/trf.16525
8. Hueso T, Godron AS, Lanoy E, Pacanowski J, Levi LI, Gras E et al. Convalescent plasma improves overall survival in patients with B-cell lymphoid malignancy and COVID-19: a longitudinal cohort and propensity score analysis. Leukemia. 2022 Apr;36(4):1025-1034. doi: [10.1038/s41375-022-01511-6](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01511-6). Epub 2022 Feb 1.

✓ 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'HQC 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

1. 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>
2. Mazeraud A, Jamme M, Mancusi RL et al. Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 Nov 11:S2213-2600(21)00440-9. doi: [10.1016/S2213-2600\(21\)00440-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00440-9).

✓ 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'O₂
- 8) Il est important de rappeler aux familles qu'il s'agit d'une thérapeutique d'exception

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 $CFS \leq 2$ est généralement nécessaire pour qu'un patient par ailleurs âgé puisse potentiellement bénéficier d'un projet « Réanimation », un $CFS \leq 4$ peut généralement autoriser un projet « Soins continus », et un $CFS \geq 5$ 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 capacités 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 capacités 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 MULTIples 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 MULTIples respiratoire et procalcitonine	Murielle Fartoukh	TENON	194
ENACOVID	Efficacité du naproxen en addition dans le traitement des patients sévères atteints 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 hypoxémiant 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 SALPETRIERE	220
NICOVID	Evaluation de l'efficacité des patchs 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 (alispovir) 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, pour évaluer 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
---------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------	-----------------------	-------------	-----

Annexe 4 : 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-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, Janssen, Gilead, Abbvie

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

Xavier Lescure : Gilead, MSD, Biomérieux

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

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

Luc Mouthon : Abbvie, LFB, CSL Behring, Janssen, Boehringer-Ingelheim

Dominique Pateron : Sanofi

Pascal Paubel : aucun lien d'intérêt

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

Catherine Paugam : Baxter (Gambro-Hospal), MSD

Olivier Picone : Laboratoires Biotest

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.