



Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

Traitement précoce de la Covid-19 chez les patients à risque accru de formes sévères

RECOMMANDATION DE BONNE
PRATIQUE

Mai 2022

1. CONTEXTE

Le présent document a été élaboré par un groupe de travail ad hoc du Conseil scientifique du domaine de la santé suite à la demande de la Direction de la Santé de disposer d'une aide décisionnelle pour le choix du traitement anti-COVID le plus approprié dans une situation clinique donnée. Il complète les recommandations publiées précédemment par le Conseil scientifique sur les médicaments anti-COVID¹.

Pour ce qui est des modalités pratiques de prescription, de délivrance et d'administration des médicaments en question, il y a lieu de se référer à la page internet dédiée de la Direction de la santé².

2. PUBLIC CIBLE

La présente recommandation s'adresse aux médecins traitants de première ligne, amenés à évaluer le risque de leurs patients de développer une forme sévère de COVID-19.

3. AVERTISSEMENTS

- Cette recommandation a été élaborée durant la vague COVID due au variant Omicron. Elle est susceptible d'être modifiée en temps utile, en fonction de l'évolution de la situation sanitaire.
- Etant donné que les médicaments ci-dessous n'ont pas fait l'objet d'études cliniques spécifiques chez des patients infectés par avec le variant Omicron du SARS-CoV-2, le niveau de preuve ne peut être déterminé. La recommandation constitue un consensus d'experts, avec un grade de recommandation fort.

4. MÉDICAMENTS CONCERNÉS

Les médicaments actuellement disponibles au Luxembourg pour le traitement précoce de patients infectés au variant omicron du SARS-CoV-2 et à haut risque de développer une forme sévère de COVID-19 sont les suivants:

- Anticorps monoclonaux (ACMC):
 - Sotrovimab (Xevudy® ; administration unique par voie IV à l'hôpital)
- Antiviraux :
 - Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid® comprimés, prise orale)
 - Remdesivir (Veklury® ; administration IV à l'hôpital pendant 3 jours consécutifs)
 - Molnupiravir (Lagevrio® gélules, prise orale)

1 Anticorps monoclonaux, molnupiravir et PAXLOVID. Cf. <https://conseil-scientifique.public.lu/fr/Lignes-de-conduite/covid-19.html>

2 <https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/domaines/pharmacies-et-medicaments/medicaments-traitement-covid-19.html>

La présente recommandation ne discute pas l'intérêt clinique des traitements médicamenteux suivants :

- Les ACMC inactifs contre le variant Omicron du SARS-CoV-2 selon les données d'essais in vitro : casivirimab + imdevimab (Ronapreve®) et regdanvimab (Regkirona®)
- L'association des ACMC tixagévimab et cilgavimab (Evusheld®). Actuellement, ce produit est uniquement indiqué pour la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19. Des données préliminaires d'une étude clinique en cours³ suggèrent une efficacité significative chez des patients adultes non hospitalisés à risque, atteints d'une forme légère à modérée de COVID. Pour rappel, une éventuelle utilisation hors-AMM chez de tels patients n'est envisageable que dans le cadre d'études cliniques ou d'un programme d'usage compassionnel, dûment autorisé par les autorités sanitaires.
- Médicaments utilisés exclusivement chez des patients hospitalisés pour une forme sévère de COVID (conformément à leurs indications officielles ou en dehors de leur autorisation de mise sur le marché (off-label))

Médicament	Indication de l'autorisation de mise sur le marché
Dexaméthasone (Fortecortin® comprimés)	COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et avec un poids corporel d'au moins 40 kg) nécessitant une supplémentation en oxygène.
Tocilizumab (RoActemra®)	COVID-19 chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.
Anakinra (Kineret®)	COVID-19 chez les patients adultes 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
Baricitinib* (Olumiant®)	Polyarthrite rhumatoïde, dermatite atopique
Enoxaparine* (Clexane®)	Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.

*off-label (hors-AMM)

3 Preliminary data from an ongoing study presented at the 32nd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID). Presentation title: Efficacy and Safety of Intramuscular Administration of AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Early Outpatient Treatment of COVID-19: the TACKLE Phase III Trial. Abstract 870]



Remarques:

- Les corticoïdes systémiques n'ont pas démontré d'effet favorable sur la morbi-mortalité des patients ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène ou de ventilation mécanique. Au contraire, un effet délétère est suspecté^{4,5}. Dès lors, les corticostéroïdes systémiques n'ont pas de place dans le traitement ambulatoire précoce des patients à risque. Recommandation négative, niveau de preuve faible.
- L'intérêt clinique de certains corticostéroïdes inhalés (CSI) chez les patients à risque a été évalué dans un certain nombre d'études cliniques aux méthodologies et critères d'inclusion divergents. Selon une revue Cochrane récente⁶, le budésonide inhalé à la dose de 800mcg 2x/jour aurait montré un effet favorable sur un critère combinant le nombre d'admissions à l'hôpital et les décès. Pour d'autres critères évalués, telles que la mortalité toutes causes, le délai de résolution des symptômes, les effets indésirables et le risque infectieux, les données sont très incertaines. Des données similaires existent pour le ciclesonide, un CSI non commercialisé au Luxembourg.
Les membres du GT estiment que pour les patients à haut risque d'une forme sévère, les corticostéroïdes inhalés ne constituent pas une alternative aux ACMC et/ou aux antiviraux mais tout au plus un traitement adjuvant.
Ils pourraient être envisagés chez certains patients non éligibles à un traitement par antiviraux ou ACMC (p.ex. en cas d'intolérances ou de contre-indications).
Aucune recommandation définitive ne peut être émise (Absence de recommandation, niveau de preuve modéré).

5. RECOMMANDATION

Evaluation du risque

L'évaluation du risque de développer une forme sévère de COVID est du ressort du médecin traitant et se base sur l'âge (>65 ans), le statut vaccinal, la présence de facteurs de risque de mauvaise réponse vaccinale, en particulier un déficit immunitaire ou traitement immunosuppresseur (transplantés, chimiothérapie en cours ou récente, biothérapies pour cancer hématologique, affections rhumatismales, neurologiques, auto-immunes, inflammatoires etc.) ou la présence de co-morbidités : obésité, diabète, maladies cardiovasculaires sévères, affection respiratoire chronique sévère, accident vasculaire cérébral, déficit neurocognitif majeur, maladie de Parkinson, sclérose en plaque, insuffisance rénale chronique, cirrhose. Pour la liste détaillée des facteurs de risque, veuillez consulter les recommandations du Conseil scientifique concernant les ACMC, le Paxlovid® ou le molnupiravir.

4 Wagner C, Griesel M et al.. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 16;8(8):CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963. PMID: 34396514; PMCID: PMC8406706.

5 RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.

6 Griesel M, Wagner C et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Mar 9;3(3):CD015125. doi: 10.1002/14651858.CD015125. PMID: 35262185; PMCID: PMC8905579.

Choix du médicament

Les médicaments utilisés dans le traitement précoce des patients à risque se distinguent au niveau de leurs efficacités respectives, des profils d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses et de leur modes d'administrations. D'autre part, l'utilisation effective des traitements disponibles dépend de la situation épidémiologique et des variants en circulation. Au moment de l'élaboration des présentes recommandations, les médicaments utilisés au Luxembourg pour un traitement précoce chez des patients à haut risque d'évolution vers des formes sévères sont :

- Le **sotrovimab** (Xevudy®), anticorps monoclonal neutralisant le variant omicron, mais apparemment moins bien le plus récent variant omicron-BA2. Ce traitement, dont la disponibilité est limitée, sera prioritairement envisagé pour des patients à haut risque de mauvaise réponse vaccinale. Administration intraveineuse unique, le plus tôt possible : idéalement dans les 5 jours, maximum 10 jours. Si l'indication de traitement est retenue, contacter rapidement un centre administrant ce traitement (perfusion de 30 minutes, suivie d'une surveillance de 1-2 heures). Demande spécifique à remplir par le médecin traitant (cf. page internet dédiée⁷).
- Le **nirmatrelvir**, un inhibiteur de la protéase du virus, boosté au ritonavir (Paxlovid®). Dans l'essai clinique pivot EPIC-HR chez des patients COVID non hospitalisés mais à risque d'une forme grave de COVID, un traitement par Paxlovid® a réduit le risque absolu d'hospitalisation ou de décès de -5.77% (1.0% versus 6.76%) du moment qu'il était instauré dans les 5 jours suivant le diagnostic. Ceci correspond à une réduction du risque relatif de 85%. Il a fallu traiter 17 patients pour éviter un événement grave (hospitalisation de plus de 24h ou décès). Un décès était évité pour 61 patients traités. A noter que cet essai a été fait avant l'apparition du variant Omicron. L'efficacité du nirmatrelvir sur ce variant a été démontré in vitro mais n'a pas encore été chiffrée en clinique réelle.

L'efficacité significative du Paxlovid® est à mettre en balance avec des interactions non négligeables avec certains médicaments d'usage courant, notamment des antiarythmiques, anticoagulants, antiépileptiques, neuroleptiques, benzodiazépines, immunomodulateurs et d'autres. Un tableau permettant de rechercher les interactions avec des médicaments courants se trouve en annexe. Paxlovid® doit être administré dans les 5 jours à partir du début des symptômes et se prend pendant 5 jours. La dose est à réduire en cas d'insuffisance rénale. Paxlovid® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30ml/min).

- Le **remdesivir** (Veklury®), inhibiteur de la polymérase virale, administré précocement (endéans les 7 jours) par voie intraveineuse pour une durée de 3 jours, entrainerait également une réduction du risque relatif d'hospitalisation ou de décès de > 80%. (Traitement hospitalier). Comme pour le Paxlovid, l'efficacité clinique réelle sur le variant Omicron reste à être étudiée.
- Le **molnupiravir** (Lagevrio®), autre inhibiteur de polymérase, a également été étudié avant la vague Omicron chez des patients COVID non hospitalisés mais à risque d'une forme grave de COVID. On a observé une réduction du risque absolu

7 <https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/domaines/pharmacies-et-medicaments/medicaments-traitement-covid-19.html>



d'hospitalisation ou de décès de 3% (6.8% versus 9.7%), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 30% et un number needed to treat de 33.

Il s'agit d'un traitement oral bien toléré et avec peu d'interactions, mais malheureusement un risque tératogène possible nécessitant donc une contraception efficace aussi bien chez la femme en âge de procréer (pendant et 4 jours après) que chez l'homme (pendant et 3 mois après).

Tous les ces traitements sont à considérer comme complémentaires à la vaccination.

Les critères d'éligibilité :

- Infection SARS-CoV-2 confirmée par PCR ou test antigénique
- Durée des symptômes : < 5 jours pour molnupiravir et nirmatrelvir/ritonavir ; < 7 jours pour remdesivir ; < 10 jours pour les anticorps monoclonaux
- Age > 12 ans pour les anticorps monoclonaux, le remdesivir et le nirmatrelvir/ritonavir
- Age > 18 ans pour le molnupiravir
- Symptômes légers à modérés

Le choix du traitement le plus approprié sera fait en fonction des facteurs de risque, des contre-indications éventuelles à certains traitements, des modalités d'administration et de la disponibilité des différents produits (globalement plus limitée pour les APMC).

Les APMC sont à privilégier chez les patients immunodéprimés et autres à haut risque de non réponse au vaccin.

Le Paxlovid® (et le remdesivir précoce si patient hospitalisé) sont à privilégier pour les autres patients à haut risque de formes sévères et pour les patients immunodéficients non éligibles pour les APMC.

Le molnupiravir sera choisi en cas de risque d'interactions médicamenteuses significatives avec le Paxlovid® ou en cas d'insuffisance rénale sévère.

Schéma décisionnel

- **Premier cas de figure** : le patient est immunodéprimé ou à haut risque de ne pas avoir répondu à la vaccination :

- Hémopathie maligne
- Transplantation d'organe ou de moelle
- Chimiothérapie anticancéreuse en cours
- Traitement immunosuppresseur en cours ou antérieur, notamment biothérapies (p.ex. rituximab, alemtuzumab, daratumumab, ibrutinib, anti-TNF, corticoïdes à hautes doses, autres.) utilisés en oncologie et contre de nombreuses pathologies auto-immunes, inflammatoires ou autres.
- Déficit immunitaire autre, congénital ou acquis (HIV avec CD4<200)
- Âge très avancé et non boosté

⇒ **Envisager un traitement par anticorps monoclonaux, en particulier si absence de réponse à la vaccination ou patient non vacciné.**

- **Deuxième cas de figure** : le patient présente d'autres facteurs de risque de forme sévère de Covid

- Obésité avec un BMI > 30
- Affection respiratoire chronique, y compris asthme sévère, fibrose, mucoviscidose...
- Maladie cardiovasculaire chronique, y compris HTA, coronaropathie, insuffisance cardiaque
- Diabète
- Accident vasculaire cérébral et maladies neurologiques chroniques : Parkinson, SEP
- Démence (MMS < 20)
- Insuffisance rénale avec DFG <30 mL/min
- Cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh

⇒ **Evaluer l'indication en fonction du statut vaccinal / de guérison et du score de risque** à l'aide du score d'Ontario modifié⁸ (cf. tableau ci-dessous).

Le score d'Ontario a été modifié (poids plus importants des critères « obésité » et « diabète ») pour tenir compte du contexte luxembourgeois. En effet, parmi les patients de moins de 50 ans hospitalisés pour une Covid grave, il y a une prévalence élevée de ces deux critères.

⁸ Guideline de traitement précoce pour patient ambulatoire : modifié à partir de Ontario Covid-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working group : therapeutic management of adult patients with COVID-19 version 10.0/ <https://doi.org/10.47326/ocsat.cpg.2022.10.0>

Remarques :

- Les patients immuno-compromis sont considérés comme étant à haut risque et donc éligibles pour un des traitements, dans l'ordre de préférence suivant :
ACMC > Paxlovid®/Remdesivir > Molnupiravir
- Les femmes enceintes non vaccinées sont éligibles pour un traitement à base d'ACMC. Le molnupiravir et le Paxlovid® sont contre-indiqués en cas de grossesse.

Statut vaccinal Age (ans)	0	1 ou 2 doses ou guéri	3 doses
18-50	Haut risque (HR) si score de risque (SR) ≥ 2	HR si SR ≥ 3	Risque standard
50-65	HR si SR ≥ 1	HR si SR ≥ 2	Risque standard
>65	Haut risque	HR si SR ≥ 1	HR si SR ≥ 3
>80	Tous les patients > 80 ans sont considérés comme HR et donc éligibles pour un de ces traitements : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Age > 80 boostés : Paxlovid/Remdesivir > Molnupiravir; ACMC selon sérologie. ▪ Age > 80 non boostés : envisager ACMC 		

Score de risque (SR) (additionner les points)	
▪ Obésité BMI > 30	2
▪ Diabète	2
▪ Insuffisance respiratoire chronique	1
▪ Maladies cardiovasculaires chroniques	1
▪ Hypertension artérielle	1
▪ Accident vasculaire cérébral, maladies neurologiques,	1
▪ Démence	1
▪ Insuffisance rénale avec DFG <30 mL/min	1
▪ Cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh	1

6. BIBLIOGRAPHIE

v. notes en bas de page

7. GROUPE DE TRAVAIL

GT COVID-19 :

M. Yves BRUCH, coordinateur du GT, membre du Conseil scientifique,
Contrôle médical de la sécurité sociale

Dr Vic ARENDT, médecin spécialiste en médecine interne, orientation maladies
infectieuses, rédacteur de la présente recommandation

Dr Alexandre BISDORFF, président du Conseil scientifique,
médecin spécialisé en neurologie

Dr Françoise BERTHET, vice-présidente du Conseil scientifique,
directeur adjoint de la Direction de la Santé

Mme Sandrine COLLING, Cellule d'expertise médicale

Dr Julien DARMIAN, membre du Conseil scientifique,
Direction de la Santé

Dr Jean REUTER, médecin spécialiste en anesthésie-réanimation

Dr Isabelle ROLLAND, experte méthodologique du Conseil scientifique.
médecin dirigeant de la Cellule d'expertise médicale

Dr Patrick TABOURING, médecin généraliste

Dr Martine TRAUFLER, Direction de la Santé

Dr Gil WIRTZ, médecin spécialiste en pneumologie

Les membres du GT ont déclaré leurs conflits d'intérêts potentiels avec le
sujet de cette recommandation.

Secrétariat du Conseil Scientifique
conseil-scientifique.public.lu | csc@igss.etat.lu
B.P. 1308 | L-1013 Luxembourg
26, rue Ste Zithe | L-2763 Luxembourg | T +352 247-86284 | F +352 247-86225