

Recommandations de la Société Suisse d'Infectiologie (SSI) concernant le traitement précoce et la prophylaxie du COVID-19

7 juillet 2022

Note d'avertissement

Les recommandations en vigueur seront mises à jour dès que davantage de données évaluées par les pairs des essais en cours seront accessibles au public. Afin d'assurer la disponibilité du traitement et de la prophylaxie pour les patients dont les besoins et les bénéfices anticipés sont les plus élevés, les critères décrits ci-dessous devront généralement être remplis pour bénéficier d'un traitement ou d'une prophylaxie à l'aide d'anticorps monoclonaux (AcM) ou d'antiviraux à action directe (AAD). La plupart des essais de phase III ont été réalisés pendant les vagues de COVID-19 impliquant le variant Delta, et une simple extrapolation aux variants actuels (et futurs) d'Omicron pourrait ne pas être exacte. Certaines données collectées en dehors des essais sont toutefois favorables à l'utilisation de ces options thérapeutiques au-delà des populations étudiées lors des essais menés en vue de l'autorisation. Une décision individualisée impliquant le patient et des équipes multidisciplinaires est à privilégier le cas échéant.

Plusieurs médicaments antiviraux peuvent prévenir l'hospitalisation des patients ambulatoires (et des patients hospitalisés en cas de nouvelle infection nosocomiale) atteints d'une infection au SARS-CoV-2 et présentant un risque élevé de développer une forme grave de la maladie au COVID-19 ou de décéder. En Suisse, les AcM sont utilisés pour le traitement depuis mai 2021. Au début le Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®, par voie i.v.), ensuite Sotrovimab (Xevudy, par voie i.v.) et, plus récemment et à titre prophylactique, le Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld, IM et, par extension, par voie i.v.).

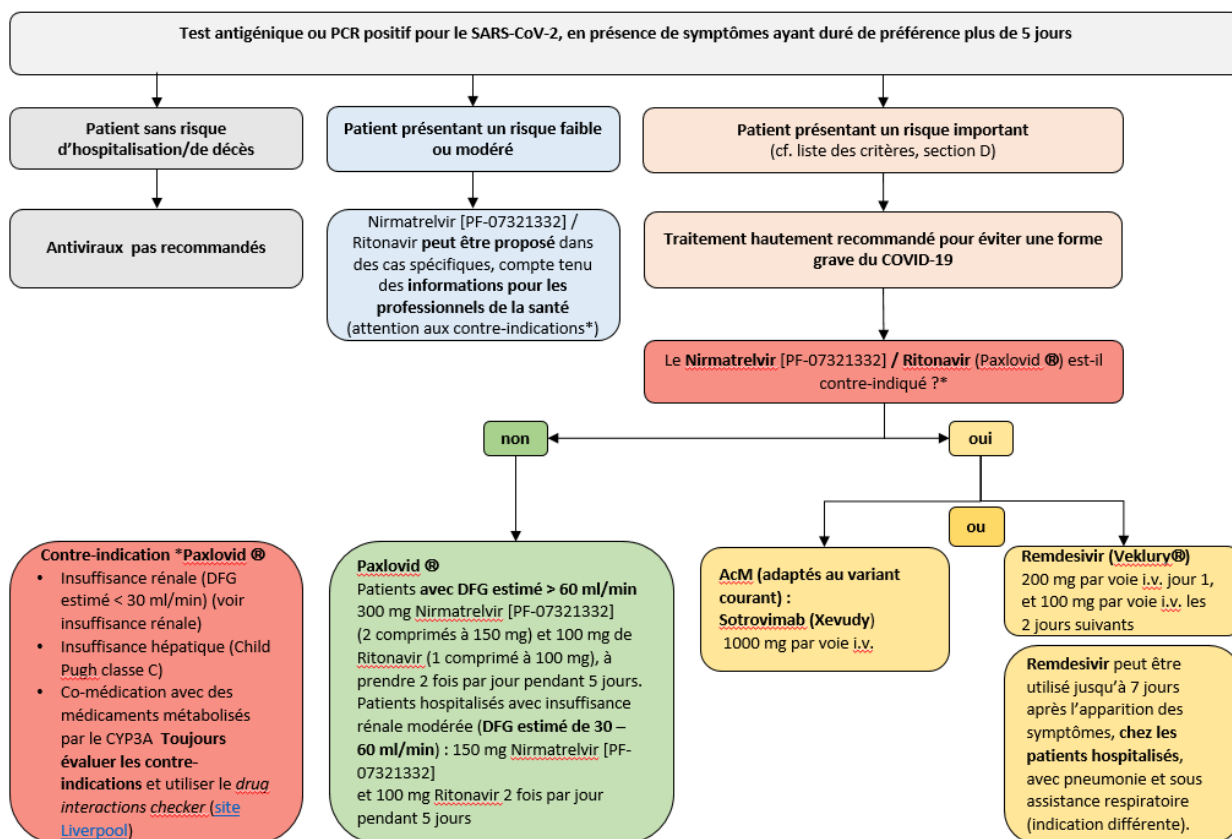
L'efficacité des AcM pour neutraliser le SARS-CoV-2 est altérée ou réduite par des mutations du domaine RBD de la protéine spike. Les AAD comme Nirmatrelvir [PF-07321332]/Ritonavir (Paxlovid®, sous forme orale), ou Remdesivir (Veklury®, par voie i.v.), présentent des mécanismes d'action différents et devraient rester efficaces contre Omicron. Les traitements antiviraux et la prophylaxie ont été associés à l'émergence de résistances, en particulier chez les patients immunosupprimés.

Comme il ressort de l'arbre de décision (ci-dessous), en général, et en l'absence de contre-indications, nous recommandons **de prescrire Nirmatrelvir [PF-07321332] /Ritonavir (Paxlovid®) comme thérapie de choix pour le traitement précoce des patients ambulatoires présentant un risque élevé de développer une forme grave de la maladie au COVID-19.**

Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®) est le seul AAD disponible et autorisé en Suisse. Si le Paxlovid® est contre-indiqué (la plupart du temps en raison d'interactions nocives avec d'autres médicaments, consulter le **COVID-19 drug interactions checker** [[Liverpool website](#)]), il est possible de recourir à l'AcM Sotrovimab (à haute dose, 1000 mg) ou au AAD Remdesivir (200 mg -100 mg-100 mg sur trois jours) comme solution de rechange.

Il n'existe que de rares indications concernant l'efficacité des AcM contre les infections BA.4 et BA.5. À ce stade, Evusheld reste probablement partiellement efficace contre ces nouveaux variants (composant Cilgavimab) ; l'efficacité du Sotrovimab est altérée dans une mesure similaire à celle des BA.2 et l'AcM doit, de ce fait, être utilisé à haute dose (1000 mg) le cas échéant. De plus amples informations seront bientôt disponibles. Les AAD peuvent être privilégiés en l'absence de contre-indications.

Traitement à base d'antiviraux des patients ambulatoires ayant contracté le SARS-CoV-2



Il y aura toujours des situations où les patients ne pourront pas être attribués avec précision. Dans de tels cas, la décision concernant le traitement doit être discutée et prise par l'équipe multidisciplinaire responsable.

A. PATIENTS AMBULATOIRES (traitement)

L'ensemble des critères suivants décrivent les priorités et doivent être remplis avant de dispenser un traitement précoce :

1. Adultes et adolescents ≥ 12 ans et pesant ≥ 40 kg¹
2. ET infection confirmée par test antigénique ou PCR : un test antigénique positif est suffisant pour commencer le traitement si les autres critères sont remplis.
3. ET symptômes du COVID-19
4. ET, dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes (sauf pour les personnes immunodéprimées, pour lesquelles les conditions concernant l'intervalle depuis l'apparition sont moins rigoureuses).
5. ET appartenance au groupe des personnes à risque élevé de développer une forme grave de la maladie conformément à la section D.

¹ Ces limites d'âge et de poids ressortent aussi des informations destinées aux professionnels de la santé approuvées de Xevudy, mais pas dans la notice de Paxlovid™ ni de Veklury®. La décision d'administrer du Paxlovid™ et du Veklury® à des adolescents ≥ 12 ans pesant ≥ 40 kg relève donc de l'équipe multidisciplinaire responsable.

Options de traitement préventif recommandées pour les patients ambulatoires présentant un risque élevé de développer une forme grave du COVID-19

1) Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®) :

300 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] (deux comprimés à 150 mg) avec 100 mg de Ritonavir (un comprimé à 100 mg), les trois comprimés devant être pris **deux fois par jour pendant cinq jours,** per os, sauf contre-indication.

Contre-indications pour Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®) :

- Insuffisance hépatique (Child Pugh classe C)
- Co-médication avec des médicaments métabolisés par le CYP3A.

Pour évaluer les contre-indications, utiliser le **COVID-19 drug interactions checker** ([Liverpool website](#)) chaque fois que Paxlovid® est prescrit.

Insuffisance rénale / Dialyse

- Chez les patients présentant une **insuffisance rénale modérée** (DFG estimé de 30 - 60 ml/min) :
 - o 1^{er} au 5^e jour : 150 mg de Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de Ritonavir (Paxlovid®) deux fois par jour.
- **Insuffisance rénale (DFG estimé < 30 ml/min)** : Paxlovid® ne doit pas être utilisé conformément à l'information professionnelle, mais dans des cas exceptionnels, après décision de l'équipe multidisciplinaire, la posologie suivante (usage hors étiquette) peut être proposée (**Off label Use, usage hors étiquette**) :
 - o 1^{er} jour : 300 mg de Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de Ritonavir (les trois comprimés pris ensemble).
 - o 2^e au 5^e jour : 150 mg de Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de Ritonavir une fois par jour.
- **Patient dialysé** : Paxlovid® ne doit pas être utilisé conformément à l'étiquette, mais dans des cas exceptionnels, après décision de l'équipe multidisciplinaire, la posologie suivante peut être proposée (**Off label Use, usage hors étiquette**) :
 - o patients pesant > 40 kg :
 - 1^{er} jour : 300 mg de Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de Ritonavir (les trois comprimés pris ensemble) ;
 - 2^e au 5^e jour : 150 mg de Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de Ritonavir une fois par jour, administrés après la dialyse ;
 - o patients pesant < 40kg :
 - 1^{er} jour : 150 mg de Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de Ritonavir ;
 - 3^e et 5^e jour : 150 mg de Nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de Ritonavir, administrés après la dialyse.

2) En cas de contre-indication du Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir (Paxlovid®) :

a. Anticorps monoclonaux actuellement disponibles : Sotrovimab (Xevudy)

1000 mg par voie i.v., à savoir une double dose² pour les variants Omicron actuellement prévalents. Pour l'administration d'AcM, une sérologie négative documentée est conseillée si elle ne retarde pas l'administration du traitement.

OU

b. Remdesvir (Veklury®)

200 mg le 1^{er} jour, 100 mg le 2^e jour, 100 mg le 3^e jour, par voie i.v. Ce traitement précoce de trois jours s'est avéré efficace dans une étude pour réduire le nombre d'hospitalisations, mais aucun effet sur la mortalité n'a été observé.

Un traitement combiné avec Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir, Sotrovimab et Remdesvir n'a

² Cette dose ne figure pas dans l'information destinée aux professionnels de la santé de Xevudy® (Sotrovimab). La décision de cette utilisation hors étiquette doit donc être prise par l'équipe multidisciplinaire responsable.

pas été étudié et ne doit pas être utilisé de manière routinière.

Les femmes enceintes qui remplissent les critères doivent de préférence se voir prescrire des AcN ou du Remdesivir, car il n'existe que peu de données cliniques sur l'utilisation de Paxlovid® dans leur situation.

Options de traitement pour les *patients ambulatoires présentant un risque faible ou modéré*

D'autres contextes et affections dont il a été démontré précédemment qu'elles étaient associées à un risque accru de développer une forme grave de COVID-19 (personnes de plus de 65 ans, troubles cardiovasculaires, etc.) peuvent également entrer en ligne de compte pour un traitement par AAD sous réserve d'un examen attentif des contre-indications.

Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir peut également être proposé comme antiviral de choix pour cette population compte tenu des informations destinées aux professionnels de la santé (attention aux contre-indications).

B. PATIENTS HOSPITALISÉS (traitement)

Pour les recommandations concernant les patients hospitalisés, voir les [directives de la SSI](#) (en anglais).

Le Remdesivir peut aussi être utilisé jusqu'à sept jours après l'apparition des symptômes, chez les patients hospitalisés souffrant de pneumonie et nécessitant un apport en oxygène (autre indication que pour les patients ambulatoires).

Note :

Pour les patients hospitalisés pour des raisons non liées au COVID-19, qui présentent un nouveau test positif pour le SARS-CoV-2 à l'hôpital, les critères de traitement décrits dans la section A. PATIENTS AMBULATOIRES s'appliquent.

C. PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION

La thérapie d'immunisation passive est principalement administrée aux patients qui appartiennent au **groupe présentant un risque important** conformément à la section D ci-dessous et qui, en outre, remplissent l'un des critères suivants :

- a. **absence de réponse anticorps anti-Spike-IgG** (c'est-à-dire test anticorps absent ou presque absent) après vaccination avec au moins trois doses d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 autorisé en Suisse (de préférence un vaccin à ARNm), et en partant du principe qu'une quatrième dose ne devrait pas augmenter le taux d'anticorps. Le titre d'anticorps devrait être mesuré dans les quatre semaines suivant la dernière dose de vaccin.

OU

- b. **qui ne peuvent pas être vaccinés du fait de leur incapacité à développer une protection vaccinale** en raison d'une HCT allogénique, d'une thérapie CAR-T ou d'une thérapie par déplétion des cellules B au cours des < 3 derniers mois.

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)³ devrait être utilisé comme administration intramusculaire (IM) de 300 mg Tixagevimab et 300 mg Cilgavimab⁴ en deux injections intramusculaires distinctes et séquentielles, avec répétition des doses tous les six mois, tant que le SARS-CoV-2 circule. Une application par voie intraveineuse (i.v.) est possible dans des situations particulières sur décision d'une

³ Tixagevimab/Cilgavimab n'est actuellement pas approuvé par Swissmedic.

⁴ Cette dose est plus élevée que celle indiquée dans la [recommandation d'utilisation pour les professionnels de la santé](#) et dans l'essai préventif de la phase III. La dose plus élevée est plus appropriée pour certains variants du SARS-CoV-2 (p. ex. Omicron BA.1.1, Omicron BA.2). D'autres doses que celles recommandées dans cette liste de critères doivent être décidées par une équipe multidisciplinaire.

équipe multidisciplinaire. Les indications de tous les traitements d'immunisation passive doivent être évaluées par un spécialiste des maladies infectieuses, et l'application doit être limitée aux centres de soins spécialisés (hôpitaux universitaires et hôpitaux cantonaux).

Il est à noter qu'Evusheld peut être prescrit deux semaines après un vaccin contre le SARS-CoV-2 si cela est indiqué. Après l'administration d'Evusheld, la vaccination contre le SARS -CoV-2 doit être retardée d'au moins trois à six mois. En raison de la protection partielle d'Evusheld, en présence de symptômes compatibles, les tests de diagnostic du SARS -CoV-2 doivent être effectués au plus vite.

D. Groupe présentant un risque important éligible pour un traitement précoce par AAD, AcM ou pour une prophylaxie

- Infection par le VIH avec un nombre de cellules T CD4+ < 200 par μ l
- Immunodéficiences héréditaires
- Traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 ou anti-CD19 ou autres thérapies de déplétion des cellules B, inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton, y compris les traitements immunosuppresseurs combinés (notamment en cas d'utilisation prolongée de glucocorticoïdes > 20 mg d'équivalent prednisone/j, en cas de cancer ou de chimiothérapie)
- Hémopathies malignes (p. ex. leucémie, lymphome, GVHD ; y compris HSCT autologue et allogénique et CAR-T, myélome multiple, maladies myéloprolifératives) avec neutropénie (< 1000 neutrophiles/ μ l pendant \geq 1 semaine) ou sous traitement actif ou après HSCT.
- Drépanocytose
- Personnes ayant reçu une transplantation d'organe solide