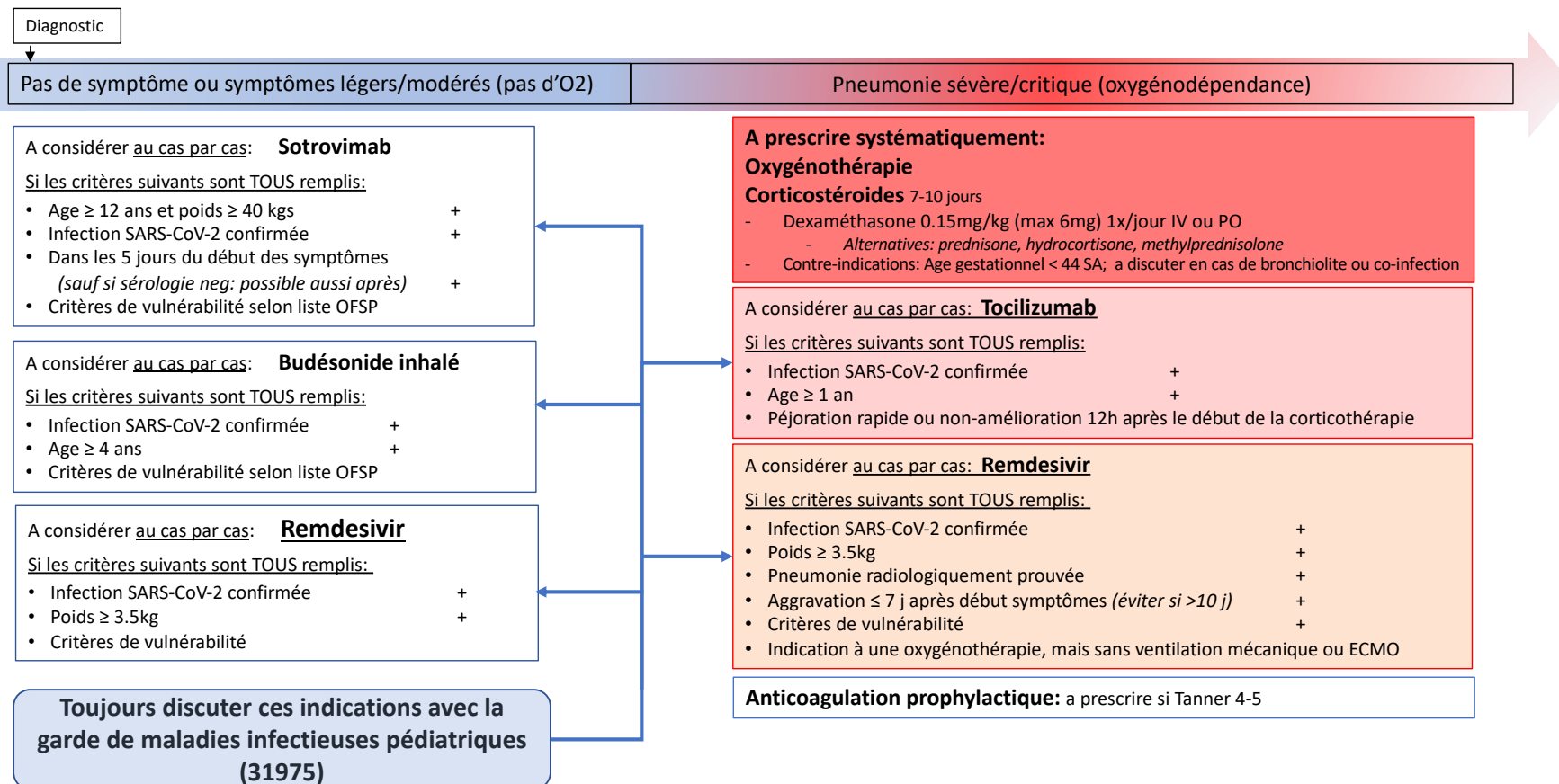
 HUG Hôpitaux Universitaires Genève	SERVICE DE PEDIATRIE GENERALE	Date création V 1.0: 17.12.2021	Version 1.2
		Date version actuelle: 12.04.2022	
Rédacteur : Arnaud L’Huillier, Pauline Vetter		Approuvé par : Groupe Guidelines & Infectiologie Pédiatrique	
Considérations pédiatriques liées aux médicaments utilisés dans le COVID-19			

Séquence d’administration des traitements COVID-19 en pédiatrie



A. Corticostéroïdes

A1. Préambule

Le bénéfice des stéroïdes dans le COVID-19 pédiatrique n'a pas été démontré, les enfants ayant été exclus des essais cliniques randomisés [1-6]. Dans ce contexte, l'extrapolation du bénéfice chez les adultes mis en évidence dans les essais cliniques randomisés est à prendre avec précaution. Cependant, ces molécules étant utilisées fréquemment chez les enfants dans des contextes autres que le COVID-19 depuis des décennies, leur profil de sécurité est rassurant.

A2. Indication aux HUG en pédiatrie

Enfant hospitalisé avec COVID-19 aigu et besoin en oxygène, VNI, ventilation invasive ou ECMO[7, 8]

A3. Posologie et modalités pratiques

Déxaméthasone 0.15mg/kg (max 6mg) 1x/jour pendant maximum 10 jours. PO ou IV[7, 8]

A4. Contre-indications/Précautions

- Age gestationnel <44 semaines[8]
- A discuter en cas de bronchiolite ou co-infection

A5. Bilan de base

- Aucun

A6. Monitoring

- Aucun

A7. Effets indésirables

- Excitation
- Hyperglycémie

B. Anticorps monoclonaux

B1. Préambule

Le bénéfice des anticorps monoclonaux tels que le REGN-CoV-2 (casirivimab+imdevimab) ou le Sotrovimab dans le COVID-19 pédiatrique n'a pas été démontré. Les enfants ont été exclus des essais cliniques randomisés ayant montré un bénéfice du REGN-CoV-2 chez les patients ambulatoires[9, 10]. Pour cette raison, l'extrapolation du bénéfice mis en évidence chez les adultes est à prendre avec précaution. De ce fait, le REGN-CoV-2 et le sotrovimab ont reçu un Emergency Use Authorization (EUA) de la Food & Drug Administration (FDA) pour les patients ambulatoires de ≥ 12 ans et pesant ≥ 40 kgs avec une infection à SARS-CoV-2 légère à modérée et à haut risque de progression vers une maladie sévère[11, 12].

- **Le National Institute of Health (NIH)** américain stipule qu'il n'y a à ce stade pas de données permettant de déterminer quels types de patients pédiatriques à risque de progression vers une maladie sévère pourraient bénéficier des anticorps monoclonaux. De ce fait, il ne se positionne pas sur l'utilisation des anticorps monoclonaux chez les enfants avec COVID-19 non hospitalisés mais à risque de progresser vers une maladie sévère[7]. Ils proposent de le considérer au cas par cas chez les enfants remplissant les critères de l'EUA de la FDA, après discussion avec un infectiologue pédiatre.
- De son côté, le **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** anglais recommande le REGN-CoV-2 chez les patients des 12 ans hospitalisés avec un COVID-19 et seronegatifs[8]. Le Sotrovimab n'est pas mentionné par le NICE.
- Au vu de l'absence d'évidence du bénéfice des anticorps monoclonaux en pédiatrie et de l'absence d'évidence que certains groupes d'enfants sont à risque augmenté de faire une maladie sévère, un groupe d'experts nord-américains s'est positionné au nom de la **Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS)** contre l'utilisation de ces molécules dans le COVID-19 pédiatrique[13].

Le variant Omicron BA2 possède une résistance relative au sotrovimab, nécessitant une augmentation des doses qui a poussé l'OFSP à restreindre son indication aux patients les plus à risque. Il n'y a à ce jour pas de catégorie d'enfant ayant un risque clairement augmenté pour un COVID sévère, son utilisation devrait donc être très restreinte et discutée au cas par cas avec la garde d'infectiologie pédiatrique. Le sotrovimab n'est PAS indiqué en traitement de la maladie sévère ; il reste indiqué au cas par cas chez le patient à risque de développer une maladie sévère. Les autres anticorps monoclonaux disponibles en suisse ne sont pas efficaces contre le variant BA2.

B2. Indication aux HUG en pédiatrie:

Les critères suivants doivent tous être remplis **ET** l'indication discutée au cas par cas avec les maladies infectieuses pédiatriques

- Age ≥ 12 ans et poids ≥ 40 kgs [7]
- Infection SARS-CoV-2 confirmée
- COVID-19 léger à modéré (HUG)
 - Critères de vulnérabilité selon OFSP
 - Dans les 5 jours du début des symptômes (sauf si sérologie anti-S négative: possible aussi après)
- COVID-19 sévère à critique – N'EST ACTUELLEMENT PLUS INDIQUE
 - Si sérologie anti-S négative, quel que soit le temps depuis le début des symptômes

B3. Contre-indications/Précautions

- Age < 12 ans [7]
- Hypersensibilité à un des composants
- Infection par variant omicron

B4. Posologie et modalités pratiques

- Variant Omicron
 - 1000mg Sotrovimab
 - Dose unique IV
- Prescription ambulatoire (SAUP):
 - Remplir le document "Screening et organisation des anticorps monoclonaux au secteur E" accessible [ici](#)
 - Remplir le "Patient Record Form" accessible [ici](#) et l'inclure dans le DPI. Le conserver et l'envoyer à la pharmacie lorsqu'il est terminé.

B5. Bilan de base

- Aucun

B6. Monitoring

- Immunosupprimé uniquement : répéter RT-PCR nasopharyngée à J7 de traitement (surveillance mutations de résistance – informer le labo de virologie de l'indication du prélèvement)

B7. Effets indésirables

- Hypersensibilité

C. Tocilizumab

C1. Préambule

Le bénéfice du tocilizumab dans le COVID-19 pédiatrique n'a pas été démontré, les enfants ayant été exclus des essais cliniques randomisés[14-16]. L'utilisation en pédiatrie dans le contexte du COVID-19 a été reportée uniquement dans des séries de cas[17, 18]. , Pour cette raison l'extrapolation du bénéfice mis en évidence chez les adultes est à prendre avec précaution. Néanmoins, le tocilizumab est utilisé chez les enfants pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique et le syndrome de relargage cytokiniques, indication pour laquelle il a reçu une approbation complète de la FDA dès 2 ans[19].

Dans le contexte du COVID-19, le tocilizumab a reçu un EUA de la FDA pour les patients de ≥ 2 ans hospitalisés qui reçoivent des corticostéroïdes et qui nécessitent de l'oxygène, VNI, ventilation invasive ou ECMO[20]. De manière générale, le NIH américain ne se positionne pas sur l'utilisation du tocilizumab chez les enfants avec COVID-19[7]. De manière un peu similaire, le NICE anglais propose de ne considérer le tocilizumab en pédiatrie que dans un contexte d'essai clinique et chez les patients de ≥ 1 an[8].

C2. Indication aux HUG en pédiatrie

Les critères suivants doivent toujours être remplis **ET** l'indication discutée au cas par cas avec les maladies infectieuses pédiatriques

- Age ≥ 1 an [8] ou ≥ 2 ans[7]
- Infection SARS-CoV-2 confirmée
- COVID-19 sévère ou critique nécessitant O2 (HUG adultes: ≥ 2 L)
- Péjoration rapide ou non amélioration 12h post début de la corticothérapie
- En particulier si marqueurs inflammatoires élevés
 - *l'idée est de traiter un ARDS inflammatoire mais d'éviter de péjorer une infection autre que le COVID. Idéalement, on utilise si CRP haute et PCT basse*

C3. Contre-indications/Précautions

- Age < 1 an [8] ou < 2 ans [7]
- Hypersensibilité au tocilizumab
- Infection non contrôlée
 - bactérienne (HUG, NICE, NIH)
 - virale autre que le COVID-19 (NICE, NIH)
 - fongique (NIH)
- Neutropénie < 500 (USA, NIH) ou < 1000 (FDA) cells/microL
- plaquettes $< 50,000$ /microL (NIH, HUG, FDA)
- Atteinte hépatique
 - ALAT $> 10x$ (FDA) ou $> 5x$ (NIH, HUG) limite supérieure
 - Insuffisance hépatique
 - Maladie hépatique active
- Ulcère gastro-intestinal actif, diverticulite ou risqué élevé de perforation intestinale
- Grossesse
- Immunosuppression significative (NIH, pas HUG)
 - *notamment Traitement par autre agent biologique en cours ou < 1 mois (HUG)*

C4. Posologie et modalités pratiques

- ≥ 30 kg – 8 mg/kg IV dose unique (maximum 800 mg)
 - *Aux HUG, on arrondit à un multiple de 200mg pour économiser des fioles*
- < 30 kg – 8 mg/kg IV
 - *Le EUA de la FDA pour COVID-19, le NICE anglais et le FDA américain ne spécifient pas que la dose doit être différente pour les < 30 kgs, ce qui suggérerait l'utilisation de 8mg/kg*
 - *Le FDA approval pour indications autres que COVID-19, ainsi que les guidelines suisses pour le MIS-C préconisent une dose unique de 12mg/kg*
- Modalité
 - Infusion sur 60 minutes
 - Réévaluation d'une seconde dose si évolution non favorable
 - Il s'agit d'une indication off-label. Le patient/son responsable légal doivent en être informés

C5. Bilan de base

- ALAT
- Dépistage Hépatite B (risque de réactivation)

C6. Monitoring

- Suivi infectieux rapproché (CRP possiblement faussement négative, PCT plus fiable)
- Bilan hépatique à 48h
- CAVE : interactions avec substrats des CYP3A, 1A2 et 2C9

C7. Effets indésirables

- Hypersensibilité
- Symptômes gastro-intestinaux: nausées, douleurs abdominales, gastrite, perforation
- Infectieux: infection respiratoire, cellulite, réactivation herpétique
- Cytopénie
- Dyslipidémie
- Perturbation des tests hépatiques

D. Remdesivir

D1. Préambule

Jusqu'à présent, les essais cliniques randomisés visant à évaluer l'efficacité du remdesivir contre le COVID 19 ont exclu les patients pédiatriques[21-23]. L'utilisation du remdesivir dans ce contexte se base sur des données observationnelles [24]. Dans le contexte du COVID-19, le remdesivir a reçu une approbation complète de la FDA pour les patients de ≥ 12 ans et ≥ 40 kgs. Pour les patients de < 12 ans et/ou < 40 kgs, la FDA a issu une EUA (Emergency Use Authorization). De manière générale, le NIH recommande le remdesivir pour les enfants ≥ 12 ans hospitalisés avec COVID-19 qui ont des facteurs de risque pour maladie sévère et un besoin en O2. Ils recommandent aussi de considérer le remdesivir chez les enfants < 12 ans hospitalisés avec COVID-19 qui ont des facteurs de risque pour maladie sévère et un besoin en O2[7]. De son côté, le NICE anglais propose de considérer le remdesivir pour une durée jusqu'à 5 jours chez les enfants de ≥ 12 ans et ≥ 40 kgs avec une pneumonie et nécessitant de l'O2 à bas débit[8]. Le NICE anglais propose de ne considérer le remdesivir chez les plus jeunes ou dans d'autres contextes hospitaliers seulement dans un contexte d'essai clinique[8]. Du point de vue pédiatrique, un groupe d'experts nord-américains suggère au nom du PIDS d'utiliser le remdesivir chez les enfants nécessitant de l'O2 sans VNI, ventilation invasive ou ECMO, et de le considérer pour ceux nécessitant de la VNI, ventilation invasive ou ECMO[25].

D2. Indication aux HUG en pédiatrie

Les critères suivants doivent tous être remplis **ET** l'indication discutée au cas par cas avec les maladies infectieuses pédiatriques

- Infection SARS-CoV-2 confirmée
- Poids ≥ 3.5 kg
- COVID-19 léger à modéré (HUG)
 - Critères de vulnérabilité (comorbidité respiratoire sévère, immunosuppression)
- COVID-19 sévère à critique
 - Pneumonie radiologique (critère OFSP)
 - Oxygénodépendance, sans ventilation mécanique ou ECMO (critère OFSP)
 - Aggravation dans les 7 jours depuis début des symptômes (critère additionnel HUG)
 - Critères de vulnérabilité (comorbidité respiratoire sévère, immunosuppression) (critère additionnel HUG)

D3. Contre-indications/Précautions

- Hypersensibilité au remdesivir
- Poids < 3.5 kgs
- Insuffisance rénale
 - > 28 jours: eGFR < 30 mL/min
 - 7-28j de vie: sérum créatinine ≥ 1 mg/dL
- Atteinte hépatique
 - élévation des ALAT $> 5x$ (HUG) ou $> 10x$ (FDA)

- signes/symptômes d'hépatite (FDA)

D4. Posologie et modalités pratiques

- ≥ 3.5 kg à < 40 kg : dose unique 5 mg/kg à J1 puis 2.5 mg/kg 1x/j des J2
- ≥ 40 kg : dose unique 200 mg à J1 puis 100mg 1x/j des J2
 - Durée
 - Traitement maladie sévère: 5 jours
 - Exception:
 - ECMO ou ventilation mécanique (10 jours).
 - O2 ou VNI, sans amélioration à J5 de traitement (10 jours)
 - Traitement maladie légère/modérée chez le patient à risque de maladie sévère : 3 jours
 - Il s'agit d'une indication off-label. Le patient/son responsable légal doivent en être informés.

D5. Bilan de base

- Fonction rénale
- ALAT
- Crase

D6. Monitoring

- Fonction rénale
- ALAT
- CAVE: inducteurs puissants du CYP3A et l'(hydroxy)chloroquine peuvent réduire l'efficacité du remdesevir

D7. Effets indésirables

- Anaphylaxie
- Nausée
- Rash
- Thrombopénie
- Hyperglycémie
- Hépatite
- Néphrotoxicité

E. Budésonide inhalé

E1. Préambule

Certaines données randomisées ont montré que le budésonide inhalé diminuait la durée des symptômes chez les adultes vulnérables[26]. Même si il n'y a a ce stade aucune évidence pédiatrique dans le contexte du COVID-19, le budésonide inhalé est un médicament utilisée très largement chez les enfants dès l'âge de 4 ans, avec un profil de sécurité excellent. A ce stade, le NIH et le NICE ne mentionnent pas le budésonide dans leurs recommandations[7, 8].

E2. Indication aux HUG en pédiatrie

*Les critères suivants doivent tous être remplis **ET** l'indication discutée au cas par cas avec les maladies infectieuses pédiatriques*

- Infection SARS-CoV-2 confirmée
- Age ≥ 4 ans
- Critères de vulnérabilité

E3. Contre-indications/Précautions

- Hypersensibilité au budésonide
- Age < 3.5 ans

E4. Posologie et modalités pratiques

- Pulmicort Turbuhaler
 - 4-6 ans : 100ug 2x/j
 - 6-12 ans : 100-200ug 2x/j
 - ≥12 ans : 100-400ug 2x/j

E5. Bilan de base

- Aucun

E6. Monitoring

- Aucun

E7. Effets indésirables

- Candidose oropharyngée

F. Baracitinib

F1. Préambule

Le baracitinib est un inhibiteur de la Janus Kinas (JAK). Il est utilisé depuis plusieurs années pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde chez l'adulte. Dans le contexte du SARS-CoV-2, les indications sont grossièrement similaires à celles du tocilizumab. De la même manière que le tocilizumab, il n'y a pas de données scientifiques solides pour l'utilisation du baracitinib dans le SARS-CoV-2 pédiatrique. Cependant, nous ne recommandons pas son utilisation dans le COVID-19 sévère pédiatriques, pour les raisons suivantes 1) il n'y a pas de données pédiatriques sur l'utilisation du baracitinib pour des indications autres que le COVID-19, contrairement au tocilizumab qui est recommandé par la FDA des 2 ans pour l'arthrite juvénile idiopathique et le syndrome de relargage cytokiniques et 2) depuis bientôt 2 ans, le tocilizumab a été utilisé de manière assez large chez les enfants ayant un COVID-19 sévère ou un MIS-C, ce qui permet un peu plus de recul que pour le baracitinib.

References

- 1 Group RC, Horby P, Lim WS, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 693-704.
- 2 Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, *et al.* Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr* 2021; **133**: 303-11.
- 3 Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; **324**: 1307-16.
- 4 Dequin PF, Heming N, Meziani F, *et al.* Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; **324**: 1298-306.

- 5 Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, *et al.* Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2021; **72**: e373-e81.
- 6 Villar J, Ferrando C, Martinez D, *et al.* Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 267-76.
- 7 Health NIO. COVID-19 Treatment Guidelines. 2021.
- 8 COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. 2021.
- 9 Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, *et al.* REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 238-51.
- 10 Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, *et al.* Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021; **385**: 1941-50.
- 11 US FDA. COVID-19 Update: FDA authorizes monoclonal antibodies for the treatment of COVID-19.
- 12 US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19.
- 13 Wolf J, Abzug MJ, Wattier RL, *et al.* Initial Guidance on Use of Monoclonal Antibody Therapy for Treatment of Coronavirus Disease 2019 in Children and Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; **10**: 629-34.
- 14 Salama C, Han J, Yau L, *et al.* Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; **384**: 20-30.
- 15 Group RC. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; **397**: 1637-45.
- 16 Investigators R-C, Gordon AC, Mouncey PR, *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 1491-502.
- 17 Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, *et al.* Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* 2020.
- 18 Derespina KR, Kaushik S, Plichta A, *et al.* Clinical Manifestations and Outcomes of Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 in New York City. *J Pediatr* 2020.
- 19 Administration FaD. Tocilizumab FDA approval. 2010.
- 20 Administration FaD. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug for Treatment of COVID-19. 2021.
- 21 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020; **383**: 1813-26.
- 22 Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**: 1827-37.
- 23 Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; **324**: 1048-57.
- 24 Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, *et al.* Compassionate Use of Remdesivir in Children With Severe COVID-19. *Pediatrics* 2021; **147**.
- 25 Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, *et al.* Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; **10**: 34-48.

26 Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, *et al.* Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021; **398**: 843-55.