

Traitement du COVID-19 en ambulatoire

Séminaire d'infectiologie pour les
praticien.ne.s

29.06.2023

Pauline Vetter

Centre des Maladies Virales Emergentes – HUG

Pauline.vetter@hcuge.ch



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE



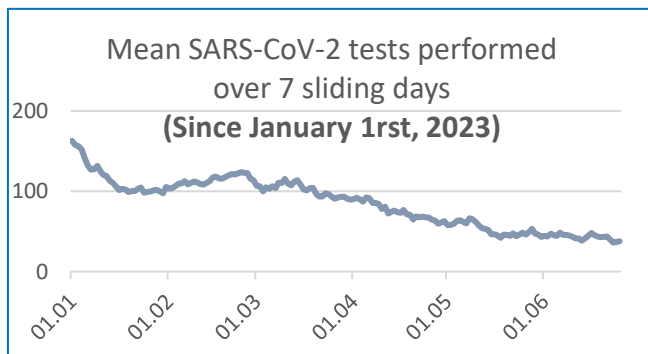
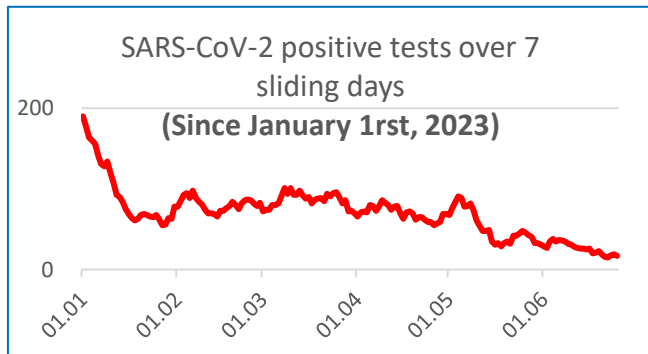
5 mai 2023



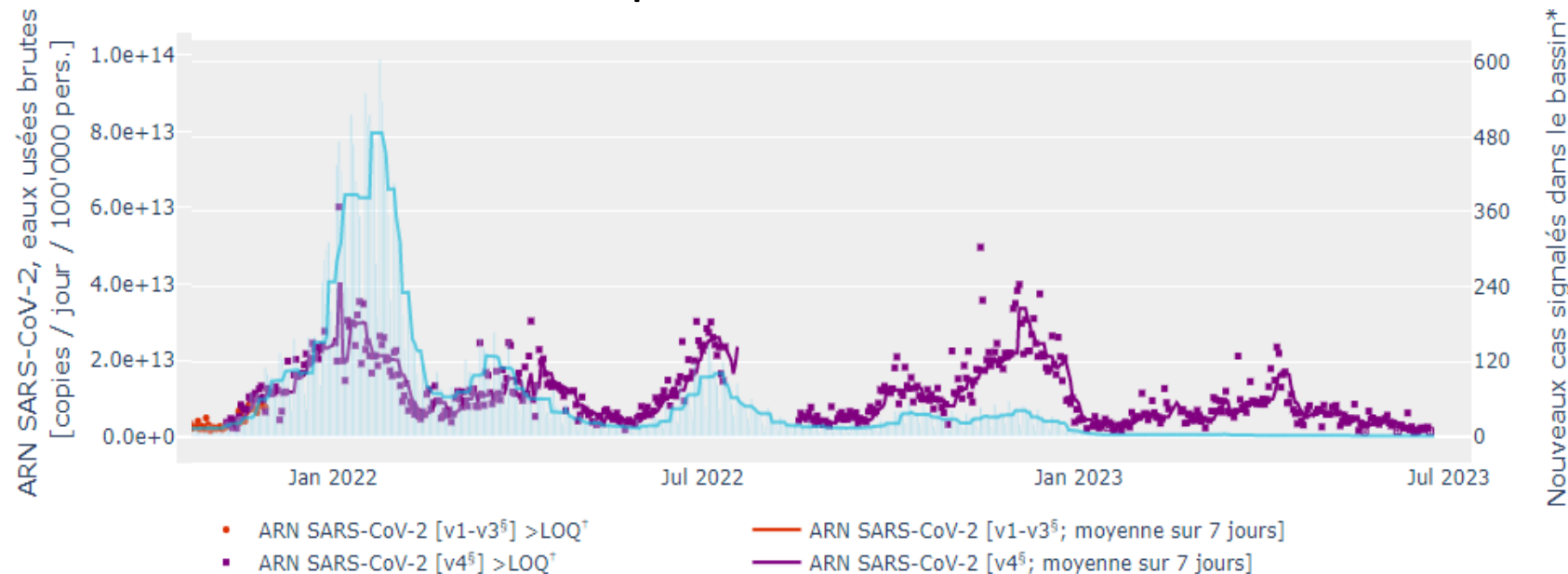
COVID-19 : l'OMS déclare la fin de l'urgence sanitaire mondiale

« La semaine dernière, la [COVID-19](#) a coûté la vie d'une personne toutes les trois minutes – et ce ne sont que les décès que nous connaissons »

Tests réalisés au laboratoire de virologie HUG



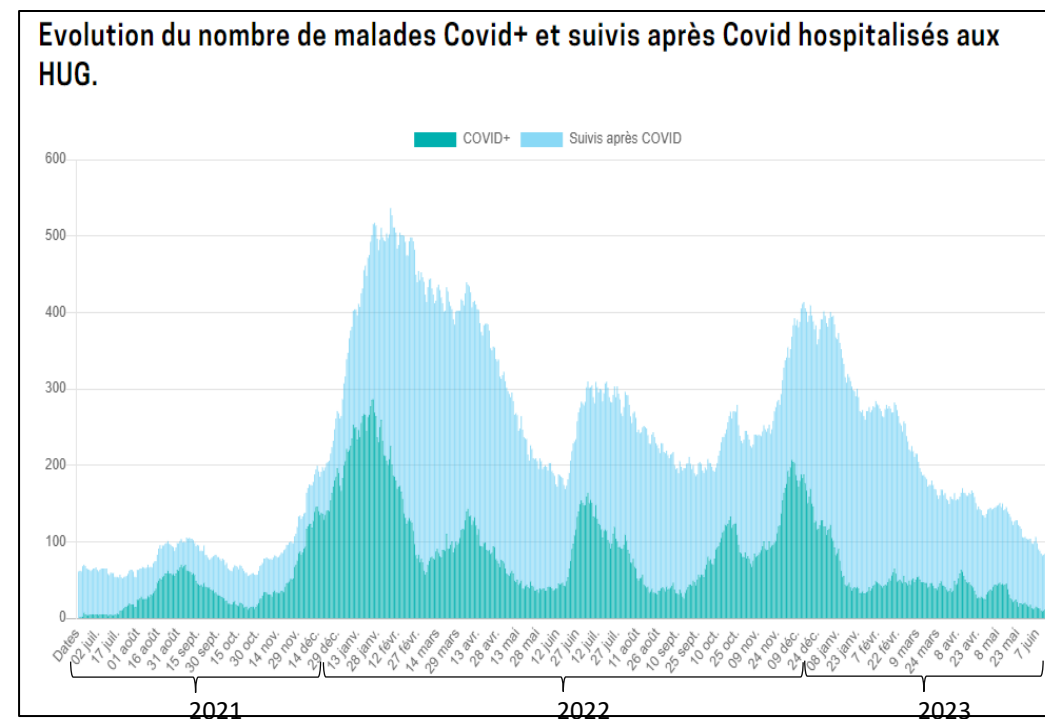
Surveillance de la quantité d'ARN dans les eaux usées



Diminution de la circulation du SARS-CoV-2 dans la communauté

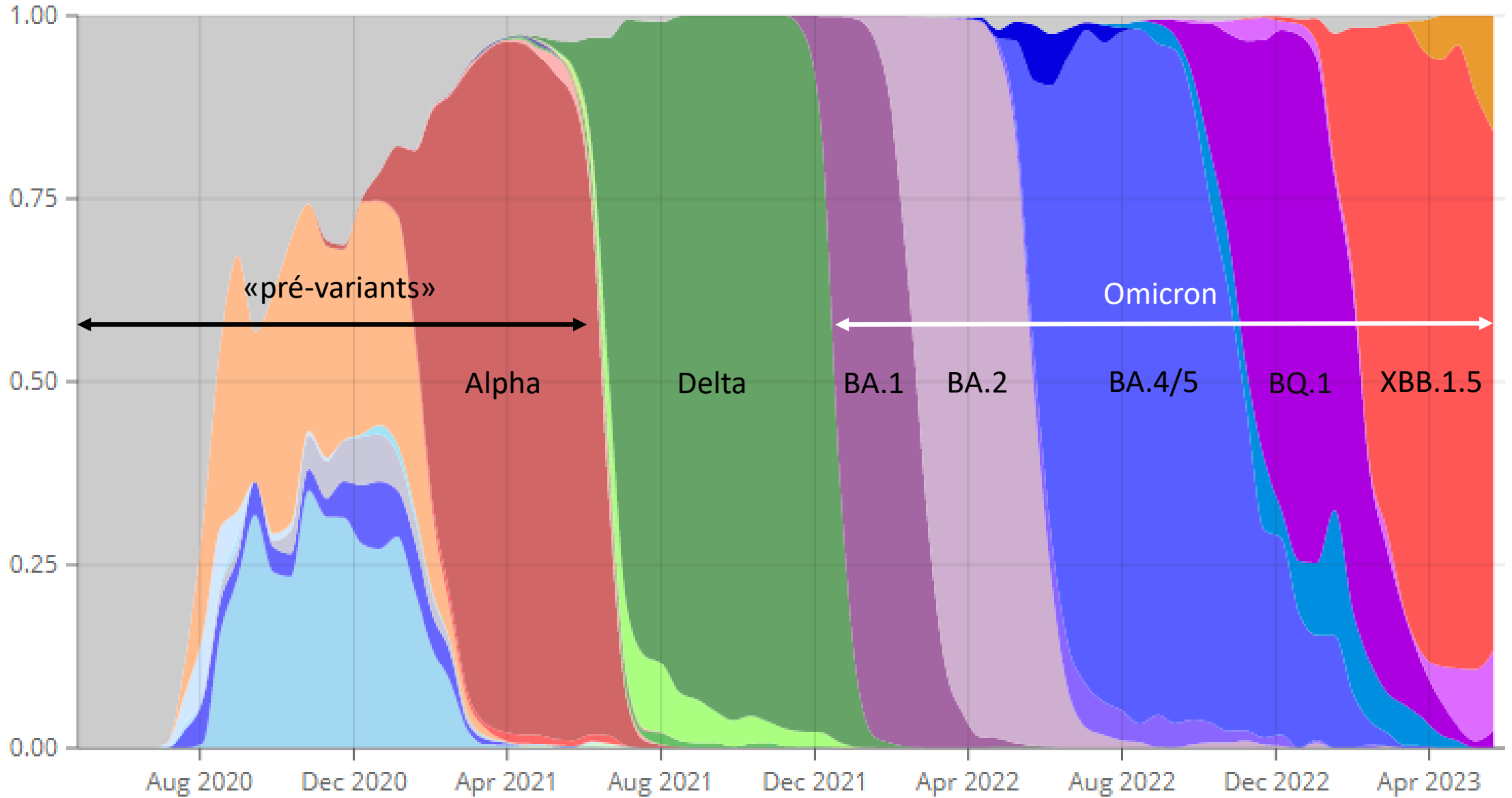
Diminution de l'impact du COVID au cours du temps

- Diminution de la proportion des hospitalisations au cours des vagues successives
- Sévérité de la maladie diminue avec le temps, y compris dans les populations à risque
 - Diminution de la mortalité liée au COVID
 - immunité et sévérité intrinsèque moindre d'Omicron
- Persistance d'hospitalisation des personnes les plus fragiles (âgées, immunosupprimées, comorbides)





Switzerland

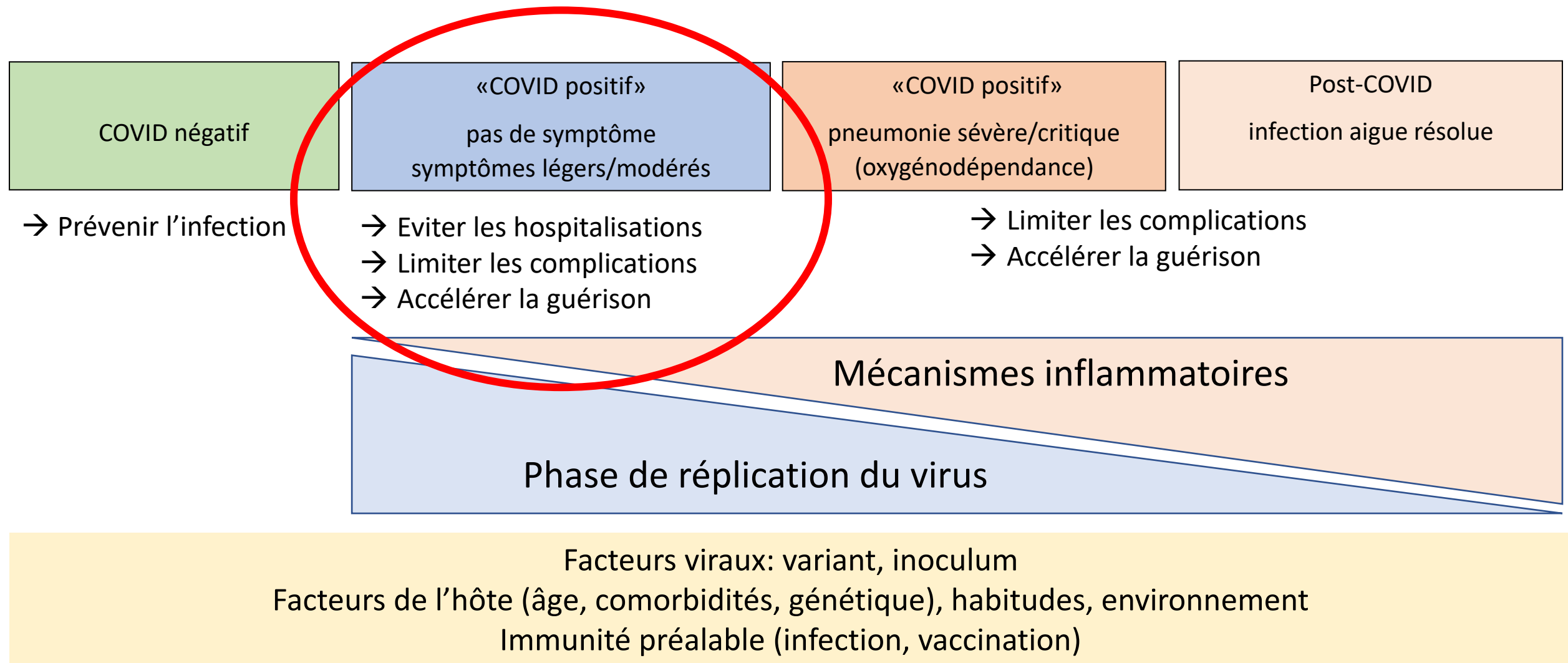


Omicron et ses sous-lignées



- Famille hétérogène:
 - Différence génétique plus importante entre certaines sous-lignées Omicron qu'entre les variants précédents
 - Conditionne l'efficacité des anticorps monoclonaux
- Moindre sévérité intrinsèque comparée aux variants précédents (Delta)
- Protection conférée par la vaccination contre la maladie sévère préservée pour les différents variants – durée (?)

Physiopathologie et indication au traitement



Indication au test et au traitement du Covid-19 en ambulatoire

Le nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid® et d'autres options de traitement contre le COVID-19 ont démontré **une baisse du nombre d'hospitalisation et une réduction de la mortalité lors d'une administration précoce**, soit dans les 5 jours depuis l'apparition des symptômes. Cet effet est d'autant plus grand que le risque du patient d'évoluer vers une forme sévère est élevé.

Toute personne qui pourrait bénéficier d'un traitement antiviral précoce, devrait être testée et se voir offrir un traitement si positif pour prévenir l'évolution vers une forme sévère ou pour diminuer la gravité des symptômes.

Dans cette indication, les tests de dépistages antigénique et PCR sont remboursés par l'assurance obligatoire selon la franchise, la quote-part et la participation habituelle aux coûts.

Il s'agit de :

- **Toute personne présentant un risque faible à élevé** (voir ci-dessous)
- **ET présentant une forme légère du COVID-19**
- **ET un début des symptômes ≤ 5 jours (sauf en cas d'immunosuppression)**
- Le risque est évalué selon les critères suivants (Critères de la société Suisse d'infectiologie) :



Risque faible et modéré:

- âge >75 ans
- âge >60ans et schéma vaccinal incomplet (booster > 9mois)
- âge >60 ans et facteurs de risque importants,
- comorbidités et schéma vaccinal incomplet (booster > 9mois) indépendamment de l'âge.



Risque élevé: immunosuppression

Infection par le VIH avec CD4 <200/mL, Immunodéficiences héréditaires, Traitement par Ac monoclonal anti-CD20, CD-19 ou autre thérapie de déplétion des cellules B, inhibiteurs de la TK de Bruton, autre immunosuppresseurs (glucocorticoïdes >20mg prednisone/jour, chimiothérapie), Hémopathies malignes, Drépanocytose, Transplantation d'organe solide, Cancer solide soumis à une thérapie cytotoxique



PAXLOVID® (nirmatrelvir/ritonavir) en 1^{ère} intention

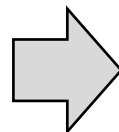
En cas de contre-indication au Paxlovid®, chez les patients à risque élevé, le remdesivir peut être envisagé en 2^e intention. La consultation des maladies infectieuses des HUG est à disposition pour ces cas particuliers au 022 37 29 803, ainsi que les Urgences ambulatoires des HUG pour l'organisation de l'administration, au 079 55 34 588.

Au vu des variants actuellement circulants, la prescription d'anticorps monoclonaux est réservée à un avis spécialisé de maladies infectieuses (022 37 29 803).

Définition de la population à risque (?)

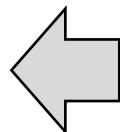
Risque élevé: immunosuppression

Ex: infection par le VIH avec CD4 <200/mL, Immunodéficiences héréditaires, Traitement par Ac monoclonal anti-CD20, CD-19 ou autre thérapie de déplétion des cellules B, inhibiteurs de la TK de Bruton, autre immunosuppresseurs (glucocorticoïdes >20mg prednisone/jour, chimiothérapie), Hémopathies malignes, Drépanocytose, Transplantation d'organe solide, Cancer solide soumis à une thérapie cytotoxique, ...



- Risque +/- élevé de développer une forme sévère selon l'immunosuppression (y inclus à l'ère Omicron)
- Infection prolongée (parfois chronique) et risque d'émergence de nouveaux variants
- !Manque de donnée solide dans la littérature!

- Population plus hétérogène
- Correspond aux patients hospitalisés
- Complication directement liée au Covid vs entraînée par l'infection respiratoire (chute, confusion...)



Risque faible et modéré

- Age > 75 ans
- Age > 60 ans et schéma vaccinal incomplet (booster > 9 mois)
- Age > 60 ans et facteurs de risque importants,
- Comorbidités et schéma vaccinal incomplet (booster > 9 mois) indépendamment de l'âge.



Evidences, après 3 ans de pandémie (traitement précoce, patients à risque)

Absence de bénéfice (recommandation contre leur utilisation)

- Hydroxychloroquine
- Lopinavir/ritonavir
- Colchicine
- Stéroïdes
- Ivermectine
- Fluvoxamine
- Plasma convalescent

Bénéfice retrouvé dans les études (recommandation en faveur de leur utilisation)

- **Nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid®**
- **Remdesivir**
- Molnupiravir
- Anticorps monoclonaux
 - Casirivimab/imdevimab
 - Sotrovimab

Non severe Covid at highest risk of hospitalisation

(living WHO guideline on drugs for Covid-19)

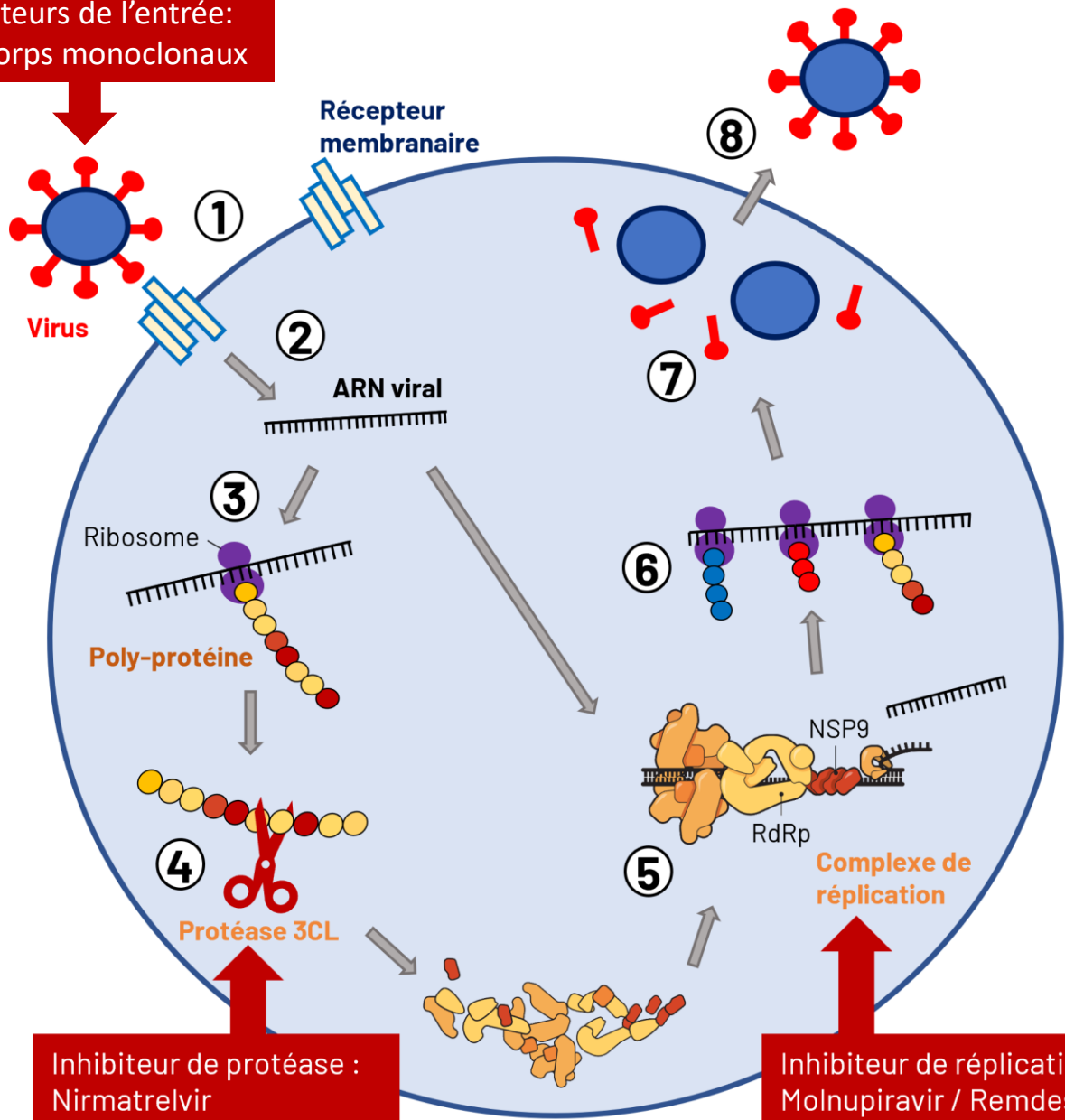
Among a 1000 people

	Standard care	Nirmatrelvir	Remdesivir	Molnupiravir
Mortality 90 days	6 per 1000	6 fewer	2 fewer	6 fewer
	i certainty →	☑☑○○	☑☑○○	☑☑○○
Mechanical ventilation 90 days	8 per 1000	No data	5 fewer	No difference
	i certainty →		☑○○○	☑○○○
Admission to hospital 28 days	100 per 1000	84 fewer	73 fewer	43 fewer
	i certainty →	☑☑☑○	☑☑☑○	☑☑☑○
Time to symptom resolution	9 days	No data	1.8 fewer	3.4 fewer
	i certainty →		☑○○○	☑☑☑○
Adverse effects leading to drug discontinuation 28 days	0 per 1000	No difference	9 more	No difference
	i certainty →	☑☑☑☑	☑☑☑○	☑☑☑☑
Practical issues	N/A	Oral twice daily for 5 days, administered early from symptom onset. Numerous potential drug interactions.	IV infusion daily for 3 days, administered early from symptom onset with monitoring (feasibility challenges).	Oral twice daily for 5 days, administered early from symptom onset. Risk mitigation strategies warranted.

Caveat - interprétation des résultats

- Etudes princeps réalisées **avant l'arrivée d'Omicron**
- Etudes «en vie réelle» pendant la période d'Omicron -> biais
- Souvent dans des **populations non vaccinées**
- **Définition hétérogène de population «à risque»** selon les études
 - Majorité obésité, HTA, peu d'immunosupprimés, médiane d'âge souvent «jeune»
- **Endpoint souvent composite** (consultations aux urgences, hospitalisations, décès), pas toujours homogène
- **Peu d'évènement** dans les études cliniques
- **Pas de comparaison directe entre les traitements recommandés**
- Souvent pas (peu) d'endpoint virologiques

Inhibiteurs de l'entrée:
Anticorps monoclonaux

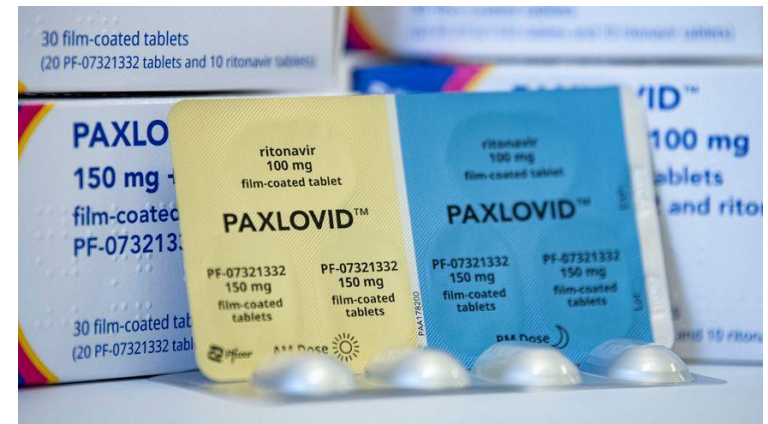


Inhibiteur de protéase :
Nirmatrelvir

Inhibiteur de réplication :
Molnupiravir / Remdesivir

Nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid®

Traitement de 1^{ère} intention



- **Formulation PO** (cp de grande taille), 5 jours, à prendre avec repas
- Excrétion rénale (nirmatrelvir) et métabolisation hépatique (ritonavir)
- **Bien toléré** (dysgueusie, diarrhées et vomissements)

- **Adaptation à la fonction rénale** (Off-label pour $Cl < 30\text{ml/min}$)
- Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)

- Bénéfice possible sur fréquence de COVID long (?)
- Garde un effet antiviral sur tous les variants connus du SARS-CoV-2

Interactions médicamenteuses (ritonavir: inhibiteur CYP3A et CYP2D6)

<https://www.covid19-druginteractions.org/>

Remdesivir Veklury® en alternative, chez les patients à haut risque



- **Formulation IV**, traitement sur 3 jours
- Excrétion par voie rénale
- Bien toléré (augmentation des transaminases)
- Données de sécurité existent chez la **femme enceinte (Off-label)**

- Adaptation à la fonction rénale (Off-label si $Cl < 30$ ml/min)
- Non recommandé si $ALAT/ASAT > 5N$
- Peu d'interaction

- Pas d'effet sur la CV dans les études
- Efficacité in vitro conservée sur tous les variants connus du SARS-CoV-2

Anticorps monoclonaux

casirivimab/imdevimab Ronapreve[®], sotrovimab Xevudy[®], cilgavimab/tixagevimab Evusheld[®]

- Neutralisation du virus par liaison à la protéine Spike
- Formulation IV et SC
- Très bonne tolérance
- Aucune adaptation à la fonction rénale ou hépatique
- Demi-vie dépendante de la molécule (entre environ 1 mois et 3 mois)
- Effet «effecteur» sur l'activité du complément et cytotoxique

Activité dépendante de la circulation des variants

→ Nombre de mutations particulièrement important sur le gène S

→ Absence d'activité neutralisante in vitro des mAbs disponibles en Suisse sur les variants circulants depuis l'été 2022

Le futur et les questions en suspens

- **Remdesivir oral (?)**: études en cours, recrutement possible
- Ensitrelvir: inhibiteur de protéase, mais CAVE interactions (inhibiteur fort CYP3A4)
- Molnupiravir: analogue nucléosidique, non autorisé en Suisse, profil de sécurité en cours d'étude (mutagénèse)
- Anticorps monoclonaux ciblant des régions conservées (?)
- **Place du plasma convalescent chez les patients sévèrement IS (?)**
- Autres molécules (?)
- Importance d'une surveillance génomique pour **surveiller l'apparition de résistances**
- **Impact des traitements sur le COVID long (?)** (ex: Paxlovid®, metformine, ...)

UN PORTAIL COMMUN POUR LES ÉTUDES COVID-19

Toute personne qui présente des symptômes aigus de type COVID-19 pourrait être éligible pour participer à un essai clinique testant des traitements novateurs du COVID-19.

Un test de confirmation COVID-19 sera ainsi proposé aux personnes symptomatiques qui se présentent aux équipes de recherche, et seront informées des 3 études en cours aux HUG.

OPTICOV (CCER n° 2022-01720), **CADOVID** (CCER n° 2022-00613), **GS-6273** (CCER n° 2022-01701)

Lieu de l'étude:



Hôpitaux Universitaires de Genève

Contact:



+41 79 553 35 76



covid19@hcuge.ch

Objectif

Évaluation de l'efficacité antivirale de la thérapie contre le COVID-19:

- Prolongation d'un traitement existant
- Combinaison de deux traitements antiviraux

Traitement

Nirmatrelvir/r
5 jours

Nirmatrelvir/r
10 jours

Nirmatrelvir/r
**5 jours +
Remdesivir
perfusion
unique**

Nirmatrelvir/r
**10 jours +
Remdesivir
perfusion
unique**

Population

Personnes immunodéprimées,
par exemple :

- Atteintes d'une maladie rhumatologique, neurologique ou oncologique
- Traitées par des médicaments immunosuppresseurs incluant corticoïdes pendant plus de 3 mois
- Infection VIH avec $CD4 < 200/mm^3$

Calendrier



6 visites sur site

Pendant 3 semaines après inclusion



2 appels

1 et 3 mois après inclusion



Questionnaire en ligne

Pendant 3 semaines après inclusion

1^{ère} soumission

Approbation CE

Amendement n.1

Approbation amendement

Activation site de GE (SIV)

1^{er} patient (GE)

27.09.2022

31.10.2022

19.01.2023

06.02.2023

24.03.2023

27.04.2023



+41 79 553 35 76



opticov@hcuge.ch

A retenir

- Un traitement reste indiqué pour les **populations les plus à risque**
- Conditionne le **dépistage** pour faire le diagnostic
- **Nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid®** en 1ere intention (**INTERACTIONS**)
 - PO, 5 jours, à adapter à la fonction rénale
 - théoriquement disponible dans toutes les pharmacies à Genève
- Remdesivir peut être discuté en cas de CI chez les patients les + à risque
 - Uniquement IV pour le moment
 - Consultation des maladies infectieuses/UUA à disposition
- Possibilité d'inclure les patients dans des études cliniques
- Recommandations vaccinales en attente (automne (?))

Merci de votre attention!

Pauline.vetter@hcuge.ch

Remerciements: E Boehm, A Calmy

Annexe

Recommandations HUG: indication au test et
au traitement du COVID-19 en ambulatoire,
v1, 12.05.2023

Indication au test et au traitement du Covid-19 en ambulatoire

Le nirmatrelvir/ritonavir Paxlovid® et d'autres options de traitement contre le COVID-19 ont démontré **une baisse du nombre d'hospitalisation et une réduction de la mortalité lors d'une administration précoce**, soit dans les 5 jours depuis l'apparition des symptômes. Cet effet est d'autant plus grand que le risque du patient d'évoluer vers une forme sévère est élevé.

Toute personne qui pourrait bénéficier d'un traitement antiviral précoce, devrait être testée et se voir offrir un traitement si positif pour prévenir l'évolution vers une forme sévère ou pour diminuer la gravité des symptômes.

Dans cette indication, les tests de dépistages antigénique et PCR sont remboursés par l'assurance obligatoire selon la franchise, la quote-part et la participation habituelle aux coûts.

Il s'agit de :

- **Toute personne présentant un risque faible à élevé** (voir ci-dessous)
- **ET présentant une forme légère du COVID-19**
- **ET un début des symptômes ≤ 5 jours (sauf en cas d'immunosuppression)**
- Le risque est évalué selon les critères suivants (Critères de la société Suisse d'infectiologie) :



Risque faible et modéré:

- âge >75 ans
- âge >60ans et schéma vaccinal incomplet (booster > 9mois)
- âge >60 ans et facteurs de risque importants,
- comorbidités et schéma vaccinal incomplet (booster > 9mois) indépendamment de l'âge.



Risque élevé: immunosuppression*

Infection par le VIH avec CD4 <200/mL, Immunodéficiences héréditaires, Traitement par Ac monoclonal anti-CD20, CD-19 ou autre thérapie de déplétion des cellules B, inhibiteurs de la TK de Bruton, autre immunosuppresseurs (glucocorticoïdes >20mg prednisone/jour, chimiothérapie), Hémopathies malignes, Drépanocytose, Transplantation d'organe solide, Cancer solide soumis à une thérapie cytotoxique



PAXLOVID® (nirmatrelvir/ritonavir) en 1^{ère} intention

En cas de contre-indication au Paxlovid®, chez les patients à risque élevé, le remdesivir peut être envisagé en 2^e intention. La consultation des maladies infectieuses des HUG est à disposition pour ces cas particuliers au 022 37 29 803, ainsi que les Urgences ambulatoires des HUG pour l'organisation de l'administration, au 079 55 34 588.

Au vu des variants actuellement circulants, la prescription d'anticorps monoclonaux est réservée à un avis spécialisé de maladies infectieuses (022 37 29 803).

PAXLOVID®

Action : Le nirmatrelvir est un inhibiteur de la protéase 3CLpro du SARS-CoV-2, le ritonavir diminue la métabolisation du nirmatrelvir.

Dosage : 300mg/100mg nirmatrelvir/ritonavir PO 2xj pendant 5 jours

Adaptation à la fonction rénale :

eGFR 30- 60 : 150mg/100mg nirmatrelvir/ritonavir, 2x/j pendant 5 jours

eGFR <30 : 300mg/100mg nirmatrelvir/ritonavir (1er jour), puis 150mg/100mg nirmatrelvir/ritonavir, 1x/j pendant 4 jours

Dialyse : 300mg/100mg nirmatrelvir/ritonavir (1er jour), puis 150mg/100mg nirmatrelvir/ritonavir, 1x/j pour 4 jours, après la dialyse

Contre-indications :

Insuffisance hépatique sévère (Child Pugh Class C).

Interaction médicamenteuses, le ritonavir étant un inhibiteur irréversible du CYP3A.

Avant toute administration, vérifier systématiquement l'absence d'interactions sur le site suivant : <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Effets indésirables : Fréquents : dysgueusie, céphalées, diarrhées, vomissements
Réactions d'hypersensibilité: urticaire, éruptions cutanées légères, prurit, œdème de Quincke, dyspnée. Des cas d'anaphylaxie, de TEN et de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés avec le ritonavir.

Femmes enceintes et allaitantes : administration au cas par cas selon le bénéfice-risque à évaluer avec l'obstétricien-ne en charge. Le service des maladies infectieuses des HUG se tient à disposition en cas de question 022 37 29 803.

Aspects pratiques : Le Paxlovid® est disponible dans toutes les pharmacies. Il est remboursé par les assurances maladies en cas de traitement ambulatoire. La prescription se fait sur une ordonnance régulière.

REMDESIVIR

Action : Inhibiteur de l'ARN polymérase

Dosage : 200mg i.v. J1, puis 100mg i.v. J2-J3 (Ce dosage s'applique uniquement si le remdesivir est administré dans la prévention d'évolution vers une infection sévère)

Adaptation à la fonction rénale : au cas par cas selon la balance bénéfice-risque si eGFR<30ml/min et si sous dialyse, sans dose de charge.

Contre-indications et/ou précautions :

Hypersensibilité documentée au remdesivir

ALAT/ASAT >5x la norme

Troubles du rythme (bradycardies)

Effets indésirables :

Nausées, rashes, thrombocytopenies, hyperglycémies, atteinte rénale

Perturbations tests hépatiques

Bradycardies

Femmes enceintes et allaitantes : administration au cas par cas selon le bénéfice-risque à évaluer avec l'obstétricien-ne en charge. Le service des maladies infectieuses des HUG se tient à disposition en cas de question 022 37 29 803.

Ces recommandations s'appliquent uniquement chez les personnes présentant une forme légère du COVID-19.

Chez les personnes présentant un COVID-19 sévère ou critique et qui sont hospitalisées, d'autres recommandations thérapeutiques s'appliquent.

Pour plus d'informations, veuillez consulter les recommandations HUG ou de la société suisse d'infectiologie.

***Pour l'inclusion dans des études cliniques, notamment des patients immunosupprimés (intensification du traitement antiviral), les patients et les soignants peuvent contacter le 079 55 33 576 ou covid19@hcuge.ch (portail COVID HUG)**

UN PORTAIL COMMUN POUR DES ÉTUDES COVID-19

Toute personne adulte qui présente des symptômes aigus de type COVID-19 peut être éligible pour participer à un essai clinique testant des traitements novateurs du COVID-19

Un test de confirmation sera proposé aux personnes symptomatiques qui se présentent aux équipes de recherche (aux HUG), et les personnes intéressées seront informées des 3 études en cours aux HUG.

OPTICOV (CCER n° 2022-01720), CADOVID (CCER n° 2022-00613), GILEAD (CCER n° 2022-01701)

Les participants recevront une indemnisation financière

Lieu de l'étude:



Hôpitaux Universitaires de Genève

Contact:



+41 79 553 35 76



covid19@hcuge.ch