

# Dyspnée (4)

# Suite Covid 19

- Traitement
- Immunodéprimé

# Traitement

Que peut-on faire fin 2022 ?

# Prise en charge : procédures

- Médecins généralistes
- Hôpitaux
- <https://covid-19.sciensano.be/fr/covid-19-procedures>
- [https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-03/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-03/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)

# Évaluer la sévérité de la maladie

- Formes asymptomatiques et paucisymptomatiques : les plus fréquentes, permettant une prise en charge en ambulatoire (paracétamol si nécessaire)
- Pneumonie : définit la sévérité de la maladie
  - formes non sévères : saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) supérieure ou égale à 94 % en air ambiant, en l'absence de pathologie respiratoire sous-jacente et sans nécessité d'une oxygénothérapie de support
  - formes sévères : nécessité d'une oxygénothérapie non invasive (SpO<sub>2</sub> inférieure à 94 % en air ambiant)
  - formes critiques : nécessité d'un support ventilatoire mécanique non invasif ou invasif
- Evaluer les facteurs de risque de formes graves

# Personnes à très haut risque de forme grave

- Cancers et maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie.
- Maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ; transplantés d'organes solides ; transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Polypathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes.
- Certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection
- Trisomie 21.

# Comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès dus au Covid-19

Trois pathologies sont à très haut risque de décès (  $RR > 3$  )

- trisomie 21, surtout à partir de l'âge de 40 ans ;
- receveurs de transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ;
- insuffisance rénale chronique terminale (insuffisants rénaux dialysés).

Autres pathologies à haut risque de décès (RR entre 1,5 et 3):

- diabète (de type 1 et 2)
- obésité (  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  )
- cancers, en particulier s'il est récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie
- BPCO et insuffisance respiratoire
- insuffisance cardiaque
- hypertension artérielle compliquée
- prise d'immunosuppresseurs
- insuffisance hépatique, cirrhose.

# Patients sévèrement immunodéprimés (déf. Sciensano)

- Hémopathie maligne
- Cancer solide activement traité par chimiothérapie cytotoxique
- Transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Thérapies de déplétion lymphocytaire B depuis moins d'un an (p. ex. rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab)
- Déficit immunitaire primaire
- VIH avec CD4 <200/mm<sup>3</sup> et/ou charge virale détectable
- Traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie CAR-T)
- Médicaments immunosuppresseurs tels que des agents antiprolifératifs (azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil), des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, cyclosporine, etc.), des agonistes des CTLA-4 (abatacept), des inhibiteurs de JAK (baracitinib, ruxolitinib, tofacitinib, etc.)
- Traitement chronique par fortes doses de corticostéroïdes (> 20 mg de prednisolone ou équivalent par jour) ou de méthotrexate (> 20 mg par semaine)
- Hémodialyse et dialyse péritonéale.



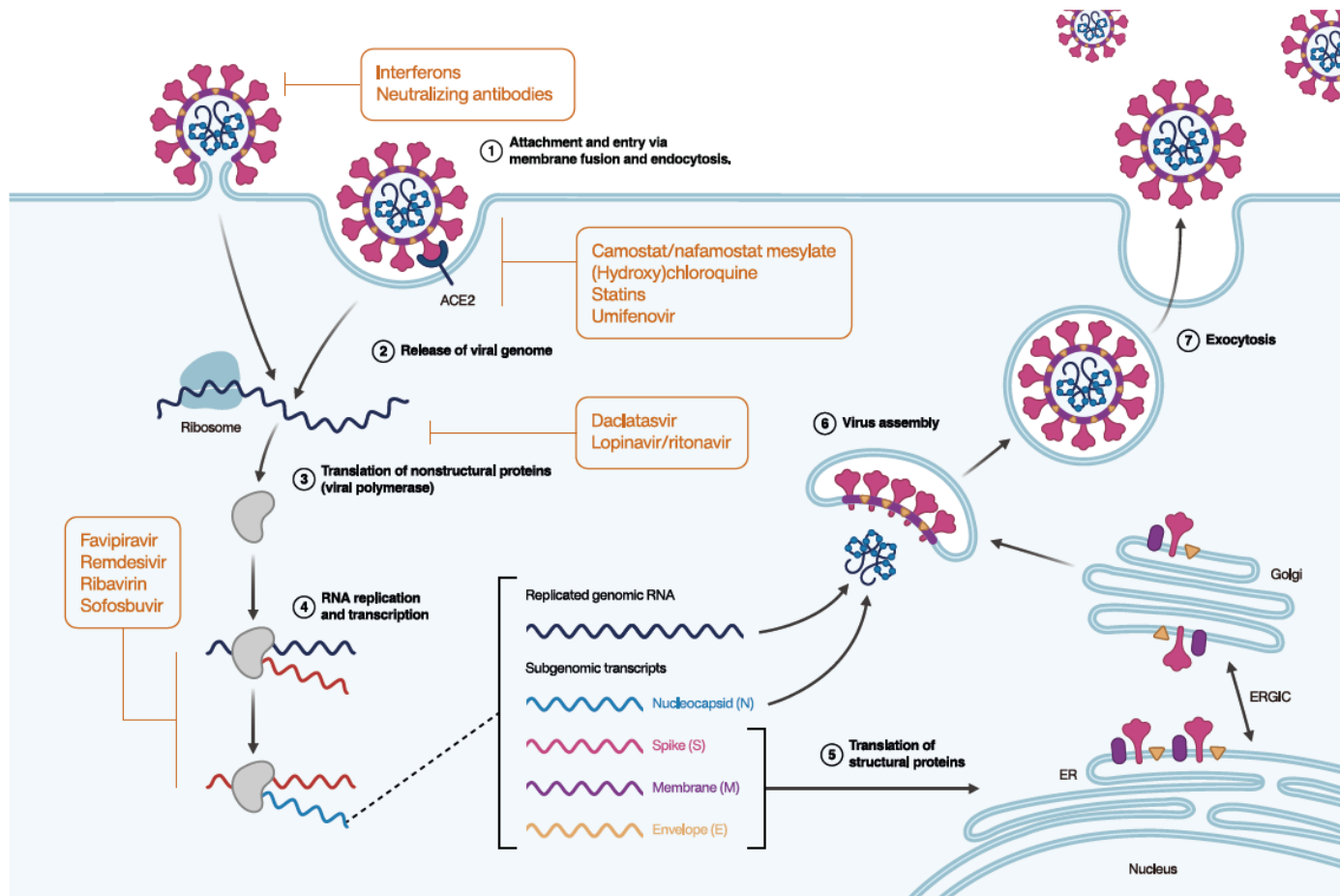
# Les médicaments

## Les échecs

- Hydroxychloroquine
- Azythromycine
- Vitamine D
- Vitamine C
- Zinc
- Remdesivir
- Ivermectine
- Lopinavir/ritonavir
- Colchicine
- Corticoïdes inhalés
- Interféron
- „„

## Le succès

- **Dexaméthasone** : dexaméthasone à faible dose (6 mg iv) : pour les patients nécessitant de l'oxygène, en particulier si ventilation mécanique et avec début des symptômes depuis > 7 jours.
- Tocilizumab (IL-6-receptor antagonist), sarilumab (IL-6 receptor antagonist), siltuximab (anti-IL-6), anakinra (IL-1-receptor antagonist), etc.
- Antiraux (pour éviter progression formes légères) : Remdesivir, Nirmatrelvir + Ritonavir



**Figure 1.** The SARS-CoV-2 replication cycle and the known and potential targets of antivirals and other agents. The SARS-CoV-2 S protein binds ACE2 on the host cell surface, and the S protein is primed through cleavage by transmembrane protease, serine 2 to facilitate entry into the host through membrane fusion or endocytosis. The genomic RNA is uncoated in the cytosol and then translated into polyproteins that are processed to form the viral replication and transcription complex. Viral genomic RNA synthesis is facilitated by the viral RdRp. Structural proteins are translated at the endoplasmic reticulum, followed by virion assembly in the ERGIC. Virions bud out of the Golgi complex for shuttling to the cell surface and are released through exocytosis. ERGIC, endoplasmic reticulum-to-Golgi intermediate compartment.

# Prise en charge ambulatoire

## BALISES POUR LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE AMBULATOIRE DES INFECTIONS NON-SÉVÈRES A SARS-COV-2

Avis positifs (bénéfices démontrés et profil de sécurité acceptable)

Traitement symptomatique avec paracétamol (dosage usuel) ; AINS seulement si réellement nécessaire

Utilisation prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) chez les patients alités (recommandé si facteurs de risque de thrombose, à envisager sinon)

Avis favorable (de force faible) pour patients sélectionnés, utilisation dans un contexte ambulatoire contrôlé

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) → UNIQUEMENT pour les patients **sévèrement immunodéprimés\*** \*Définition page 2  
→ SANS contre-indication (p.ex. interactions médicamenteuses)  
→ Début au plus vite et au plus tard dans les 5 jours suivant les premiers symptômes

~~Molnupiravir (Lagevrio®)~~

Avis favorable (de force faible) pour patients sélectionnés, administration en milieu hospitalier

Remdesivir (Veklury®) → UNIQUEMENT pour les patients **sévèrement immunodéprimés\*** \*Définition page 2  
→ Début au plus vite et au plus tard dans les 7 jours suivant les premiers symptômes  
→ Administration IV (une fois/jour pendant trois jours consécutifs)

# Règles d'isolement (Be) : finies en ambulatoire

| Fin de l'isolement                                                                                                                             | Pour qui ?              | Remarques                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isolement <b>non obligatoire</b>                                                                                                               | Population générale     |                                                                                                                |
| 5 à 7 jours + 3 jours de précaution avec port de masque, notamment pour les activités de groupe et les repas avec d'autres personnes fragiles. | Résidents MRS           | A discuter par le médecin coordinateur, avec le soutien de l'équipe soignante du centre de soins résidentiels. |
| 10 jours.                                                                                                                                      | Hôpital                 |                                                                                                                |
| 21 jours + test négatif.                                                                                                                       | Soins intensifs         |                                                                                                                |
| 21 jours + test négatif.                                                                                                                       | Gravement immunodéprimé |                                                                                                                |

# Prise en charge hospitalière du Covid-19 hors réanimation (formes sévères)

# Patients hospitalisés

## Mesures barrières

Tout patient possible COVID-19, en milieu hospitalier, doit être isolé et les **mesures gouttelettes-contact** appliquées. Lors de procédures aérosolisantes, les précautions airborne doivent également être appliquées.

|                                                           | Mesures                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Isolement</b>                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Séparez les patients suspects de COVID-19 des autres patients dès leur arrivée à l'hôpital et donnez-leur immédiatement un masque chirurgical.</li> <li>- Isolez le patient dans une chambre à 1 lit ou, en cas de patient confirmé, avec des patients ayant le même diagnostic.</li> <li>- Le déplacement du patient en dehors de la chambre doit être évité au maximum et le patient doit alors porter un masque chirurgical et appliquer une hygiène stricte des mains.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Hygiène</b>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hygiène des mains après chaque contact avec une personne malade ou son environnement immédiat et immédiatement après retrait d'un élément du PPE.</li> <li>- Hygiène respiratoire et de la toux.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Moyens personnels de protection (PPE)</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lors de chaque entrée dans la chambre: utiliser des gants, tablier, lunettes de protection (ou écran facial) et au minimum un masque chirurgical, éliminé/ désinfecté (lunettes) immédiatement de manière appropriée après emploi.</li> <li>- Le personnel soignant doit éviter de se toucher le visage, les yeux et la bouche avec les mains (gantées).</li> <li>- Pour éviter une utilisation excessive des masques, il est préférable qu'un seul masque soit porté par shift. Si, au cours de ce shift, il est probable que le travailleur de santé soit confronté à une procédure génératrice d'aérosols chez un patient possible ou confirmé COVID-19, un masque FFP2 doit être porté dès le début du shift. Si disponible, le masque devrait être couvert par un écran facial et peut alors être porté pendant toute la durée du shift, quel que soit le nombre de patients pris en charge.</li> <li>- Un masque FFP2 est recommandé pour les soignants des unités COVID et pour tout soignant en cas de contact étroit prolongé (&gt;15 à &lt;1,5 m) avec un patient COVID-19 qui ne peut pas porter de masque. Vous trouverez <a href="#">ici</a> des informations détaillées sur les recommandations concernant les masques buccaux.</li> </ul> |
| <b>Procédures générant des aérosols (AGP)<sup>7</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si possible, placez le patient dans une chambre à pression négative avec <math>\geq 6</math>-12 changements d'air/heure avec contrôle du flux d'air.</li> <li>- Utilisez un masque FFP2 lors de procédure pouvant induire un aérosol (ex. : bronchoscopie).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## 2 traitements bien établis

- Corticothérapie si oxygéo-dépendant
- HBPM

| Clinical category                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Supportive Care                                   | Additional therapy<br>(Strength of recommendation - GRADE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prophylaxis against COVID-19</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Preventive treatment in adjunction to vaccination | Evusheld® (or any other mAB) <b>is no longer recommended</b> in severely immunocompromised patients because of <i>in-vitro</i> inefficacy against the currently circulating variants, (conditional recommendation, low quality of evidence in this patient population).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Confirmed mild or moderate COVID-19</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Mild disease:</b> symptoms of COVID-19 without lower respiratory tract involvement such as dyspnea or abnormal chest imaging</li> <li>➤ <b>Moderate disease:</b> clinical or radiological evidence of lower respiratory tract disease and SpO2 ≥94% or does not require supplemental oxygen</li> </ul> | Symptomatic treatment                             | <p><b>mABs should currently not be administered for therapeutic use</b> because in-vitro data shows inefficacy against current circulating Omicron variants.</p> <p>Antivirals should be proposed to <b>severely immunocompromised patients</b>, as they are at high risk of progressing to severe disease. They should be proposed <b>AS EARLY AS POSSIBLE</b> (targeting &lt; 5 days) from start of symptoms, in the following order:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, oral), for 5 days</b>, after careful evaluation of drug-drug interactions (conditional recommendation, low quality of evidence)</li> <li>• <b>Remdesivir (Veklury®, IV) for 3 days</b> (conditional recommendation, low quality of evidence)</li> <li>• <b>Molnupiravir (Lagevrio®) is no longer recommended nor available.</b></li> </ul> <p>The safety and efficacy of these treatments have hardly been evaluated in immunocompromised patients.</p> |



**Confirmed COVID-19 severe disease  $\geq 1$  of the following:**

- **Respiratory rate  $\geq 30$ /min (adults);  $\geq 40$ /min (children  $< 5y$ )**
- **Blood oxygen saturation  $\leq 93\%$  or requires supplemental oxygen**
- **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio  $< 300$**
- **Lung infiltrates  $> 50\%$  of the lung field within 24-48 hours**

Optimal supportive care in hospital WARD (or ICU)

Provide O<sub>2</sub>

Administer LMWH according to BSTH guidelines, if not contra- indicated

Carefully consider antibiotics or antifungals according to local epidemiology

**Dexamethasone** 6 mg once a day for up to 10 days (or until hospital discharge, if sooner), IV or PO (strong recommendation, high-quality evidence - 1A). If dexamethasone is not available, equivalent doses of corticosteroids can be used (hydrocortisone 150 mg/d or methylprednisolone 32 mg/d or prednisone 40 mg/d) (strong recommendation, moderate quality of evidence - 1B). Case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists.

**Remdesivir:** Remdesivir (200 mg loading dose, on Day 1, followed by 100 mg per day for 5-10 days) (low to moderate recommendation, moderate certainty of evidence for patients not on high-flow oxygen).

**Tocilizumab and other interleukin-6 blockers:** consider early administration of IL6-receptor antagonists (tocilizumab 8 mg/kg IV with a maximum of 800 mg) in addition to corticosteroids in hospitalized patients with rapidly progressive COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality of evidence - 1B), as long as there is availability of the drug (after prioritizing the drug for patients with cytokine release syndrome caused by chimeric antigen receptors T-cell medicines, giant cell arteritis, systemic juvenile idiopathic arthritis, juvenile idiopathic polyarthritis, and severe rheumatoid arthritis), and taking into account that there is currently no reimbursement for the COVID-19 indication in Belgium.

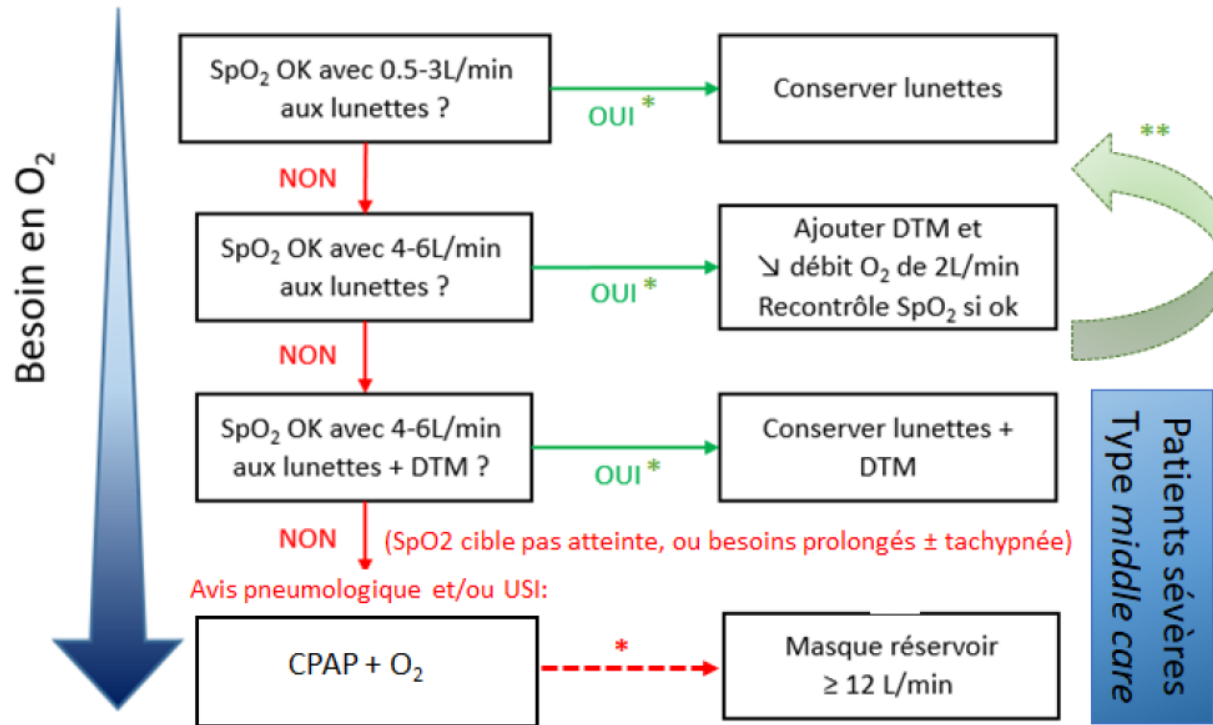
---

A higher dose of dexamethasone (12 mg once a day) may be considered in patients with high needs in oxygen ( $\geq 10\text{L/min}$  or High Flow Oxygen Therapy (HFOT)), who are not receiving tocilizumab (weak recommendation, low quality of evidence).

**Baricitinib:** Consider the addition of baricitinib (4mg once daily for up to 14 days) in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (conditional recommendation, low certainty of evidence). The request to the EMA for marketing authorization has been retracted by the firm.

**Tofacitinib:** Consider the addition of tofacitinib (10mg twice daily for up to 14 days) in hospitalized patients with pneumonia, when IL-antagonists and baricitinib are not available, after balancing individual risks (including a possible increased risk of thromboembolic events) and benefits (conditional recommendation, low certainty of evidence). Current data suggests potential increase in adverse events in patients treated with tofacitinib. The EMA has not yet given approval of this drug for COVID-19.

# Oxygénothérapie (AFMPS)



\* Si SpO<sub>2</sub> cible atteinte et pas de signe de fatigue respiratoire (FR < 30/min, ! capnie)

\* Si CPAP mal tolérée (ou peu efficace)

\*\* Stepdown si évolution favorable de la SpO<sub>2</sub> et de la clinique (FR)

# Autres mesures

- Prévenir la transmission croisée : masque, surblouse
- Prévenir les thromboses veineuses: HBPM (héparine non fractionnée si insuffisance rénale)

# Sortie d'hospitalisation

- stabilité respiratoire depuis au moins 24 h  
(patient sevré en oxygène, ou débit d'oxygène inférieur ou égal à 4 L/min avec une surveillance active possible à domicile)
- possibilité de maintenir un isolement

Guérison : sevrage en oxygène depuis 24 vingt-quatre heures et amendement de la fièvre et de la dyspnée depuis 48 heures, à au moins 10 jours du début des symptômes

# Règles d'isolement (Be) : finies en ambulatoire

| Fin de l'isolement                                                                                                                             | Pour qui ?              | Remarques                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isolement <b>non obligatoire</b>                                                                                                               | Population générale     |                                                                                                                |
| 5 à 7 jours + 3 jours de précaution avec port de masque, notamment pour les activités de groupe et les repas avec d'autres personnes fragiles. | Résidents MRS           | A discuter par le médecin coordinateur, avec le soutien de l'équipe soignante du centre de soins résidentiels. |
| 10 jours.                                                                                                                                      | Hôpital                 |                                                                                                                |
| 21 jours + test négatif.                                                                                                                       | Soins intensifs         |                                                                                                                |
| 21 jours + test négatif.                                                                                                                       | Gravement immunodéprimé |                                                                                                                |

# Prise en charge du Covid-19 en réanimation (formes critiques)

## Confirmed COVID-19 critically ill disease

### ≥ 1 of the following:

- Acute Respiratory Distress Syndrome
- Sepsis
- Altered consciousness
- Multi-organ failure

Optimal supportive care in ICU

Mechanical ventilation

Administer LMWH according to BSTH guidelines, if not contra- indicated

Specific prevention & treatment of ARDS

Track secondary bacterial and opportunistic (*Aspergillus*) infections

Prevention of sub-sequent lung fibrosis

**Dexamethasone** 6 mg IV (or equivalent doses of corticosteroids, see row above) once a day for up to 10 days; case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists (strong recommendation, high-quality evidence - 1A).

**Tocilizumab and other interleukin-6 blockers:** Consider early administration of IL6-receptor antagonists in addition to corticosteroids in hospitalized patients with rapidly progressive COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality of evidence -1B), as long as there is availability of the drug (after prioritizing the drug for patients with cytokine release syndrome caused by chimeric antigen receptors T-cell medicines, giant cell arteritis, systemic juvenile idiopathic arthritis, juvenile idiopathic polyarthritis, and severe rheumatoid arthritis), and taking into account that there is no current reimbursement for the COVID-19 indication in Belgium.

**A higher dose of dexamethasone** (12 mg once a day) may be considered in patients with high oxygen needs ( $\geq 10\text{L/min}$  or HFOT) or mechanical ventilation, who are not receiving tocilizumab (weak recommendation, low quality of evidence).

**Remdesivir:** recommendation against the initiation of Remdesivir in patients on mechanical ventilation or ECMO (Moderate recommendation, low-quality of evidence).

# Tableau clinique

- médiane d'admission en réanimation : 9 à 10 jours après le début des symptômes
- défaillance respiratoire hypoxémique : SDRA de gravité modérée à sévère
- hypercoagulation (micro- et macrothromboses) : expliquent en partie la discordance entre la profondeur de l'hypoxémie et l'absence de signes cliniques de lutte.
- altération variable de la compliance pulmonaire
- atteinte myocardique (de type ischémique par état pro-coagulant, myocardite): composante d'œdème cardiogénique



## CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE BERLIN DU SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGÜ

Installation des symptômes en moins d'une semaine après l'agression alvéolaire aiguë

Opacités pulmonaires bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique, non expliquées par une atélectasie, un nodule ou un épanchement pleural

Exclusion d'une insuffisance cardiaque gauche comme seule origine des atteintes pulmonaires

Sévérité en relation avec la valeur de la PEP et du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ci-dessous :

|                             | SDRA léger                                                                          | SDRA modéré                                                                         | SDRA sévère                                                                   |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ | $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$<br>avec $\text{PEP} \geq 5 \text{ mmHg}$ | $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$<br>avec $\text{PEP} \geq 5 \text{ mmHg}$ | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$<br>avec $\text{PEP} \geq 5 \text{ mmHg}$ |

**Tableau 1.**  $\text{FiO}_2$  : fraction inspirée en oxygène ;  $\text{PaO}_2$  : pression partielle artérielle en oxygène ; PEP : pression expiratoire positive ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. (D'après la référence 12).

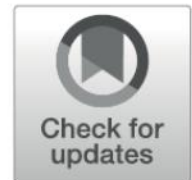
# Pneumonie et SDRA

La **tomodensitométrie** est la technique d'imagerie la plus sensible et la plus fiable pour les patients atteints d'IRA

European Radiology

<https://doi.org/10.1007/s00330-020-06865-y>

CHEST

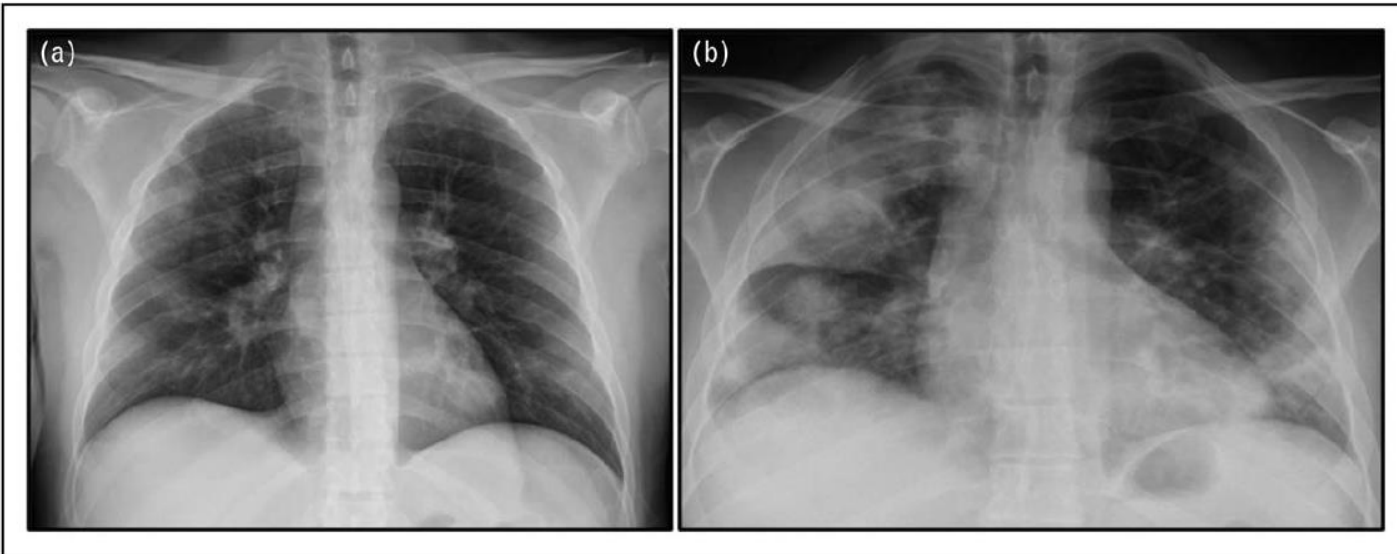


**COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI)**

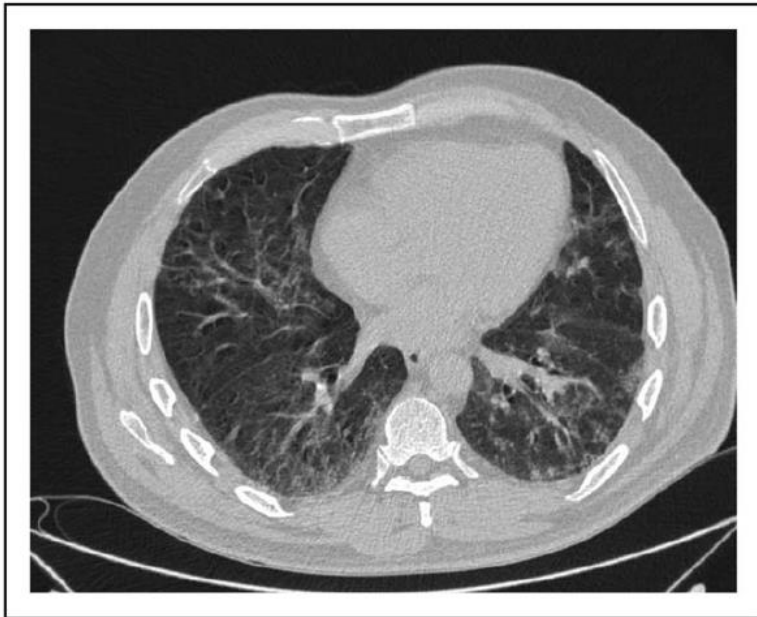
Marie-Pierre Revel<sup>1</sup> • Anagha P. Parkar<sup>2,3</sup> • Helmut Prosch<sup>4</sup> • Mario Silva<sup>5</sup> • Nicola Sverzellati<sup>5</sup> • Fergus Gleeson<sup>6</sup> • Adrian Brady<sup>7</sup> • on behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI)



**FIGURE 1.** Acute respiratory failure in a 70-year-old patient. Chest imaging of a 70-year-old patient with acute respiratory failure because of COVID-19 treated with invasive mechanical ventilation (endotracheal tube in the trachea). (a) Coronal view of chest CT scan showing bilateral GGOs and consolidations with central and peripheral distribution. (b) Axial view of chest CT scan showing bilateral GGOs and consolidations with central and peripheral distribution. (c) Bedside CXR showing bilateral GGO and peripheral consolidations. COVID-19, coronavirus disease 2019; CT, computed tomography; CXR, chest radiography; GGOs, ground-glass opacities.



**FIGURE 3.** The evolution of chest radiography findings in a 40-year-old patient with coronavirus disease 2019. Bedside CXRs of a 40-year-old patient with COVID-19. (a) Baseline CXR showing bilateral GGOs with a peripheral predominant distribution in medium-lower lobes. (b) CXR at day 5 showing bilateral, multifocal consolidations, more evident in the right lung. CXR, chest radiography; GGOs, ground-glass opacities.



**FIGURE 4.** Reticular thickening, bronchiectasis, and pseudonodular opacities. CT of the chest showing diffuse inter-intralobular reticular thickening with concomitant thickened wall bronchiectasis. Millimetric pseudonodular opacities of inflammatory type are observed in the peripheral region in the left lower lobe. CT, computed tomography.



**FIGURE 5.** Reticular thickening, bronchiectasis, and ground-glass opacity. CT of the chest showing inter-intralobular reticular thickening in the right lobe with concomitant thickened wall bronchiectasis bilaterally. Right lower lobe shows GGO-type parenchyma opacity in subsegmental location. CT, computed tomography; GGO, ground-glass opacity.



# Réanimation respiratoire

- Oxygénothérapie non invasive : masque à haute concentration, **oxygénothérapie nasale à haut débit (OHDN)**, ventilation non-invasive (VNI)
- Ventilation mécanique invasive : selon les principes de la ventilation protectrice (avec sédation voire curarisation)
- Ventilation en décubitus ventral d'au moins 12 à 18 heures par jour
- ECMO : en ultime recours

## RÉGLAGES INITIAUX DU VENTILATEUR POUR UNE VENTILATION MÉCANIQUE PROTECTRICE CHEZ LES PATIENTS AVEC INSUFFISANCE RESPIRATOIRE SÉVÈRE SECONDAIRE À UNE INFECTION À SARS-COV-2

|                                     |                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mode ventilatoire                   | Ventilation Assistée Contrôlée (VAC) en volume contrôlé                                                                                                         |
| Volume courant (VT)                 | 4 à 6 mL/kg de poids idéal théorique (PIT)*<br>Pplat < 30 cmH <sub>2</sub> O<br>Pmotrice < 15 cmH <sub>2</sub> O                                                |
| Fréquence respiratoire              | 15-30/min QSP une PaCO <sub>2</sub> entre 35 et 45 mmHg                                                                                                         |
| Ratio I/E                           | 1/2                                                                                                                                                             |
| Pression Expiratoire Positive (PEP) | Réglage initial 8-10 cmH <sub>2</sub> O puis adaptation selon efficacité et tolérance du patient<br>(tolérance hémodynamique, Pmotrice < 15 cmH <sub>2</sub> O) |
| FiO <sub>2</sub>                    | 100% avant l'intubation puis la plus basse possible pour une SpO <sub>2</sub> entre 92 et 96 %                                                                  |

**Tableau 2.** E : expiration ; FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée en oxygène ; I : inspiration ; PaCO<sub>2</sub> : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone ; Pplat : Pression de plateau ; Pmotrice : Pression motrice (= Pplat-PEP totale) ; QSP : quantité suffisante pour ; SpO<sub>2</sub> : saturation pulsée en oxygène.  
\* Formule simplifiée de calcul du PIT : pour un homme, taille (en cm) - 100 ; pour une femme, taille (en cm) - 110.

# Autres traitements

- Traitement de la défaillance multiviscérale: symptomatique
- Anticoagulation : HBPM (héparine NF si insuffisance rénale) à dose préventive chez les patients à risque élevé et à dose curative d'HBPM chez les patients à risque très élevé (en particulier si taux de fibrinogène  $> 8$  g/L et D-Dimères  $> 3$   $\mu$ g/L)
- Prévenir le risque (30 à 60 %) de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique



# Règles d'isolement (Be) : finies en ambulatoire

| Fin de l'isolement                                                                                                                             | Pour qui ?              | Remarques                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isolement <b>non obligatoire</b>                                                                                                               | Population générale     |                                                                                                                |
| 5 à 7 jours + 3 jours de précaution avec port de masque, notamment pour les activités de groupe et les repas avec d'autres personnes fragiles. | Résidents MRS           | A discuter par le médecin coordinateur, avec le soutien de l'équipe soignante du centre de soins résidentiels. |
| 10 jours.                                                                                                                                      | Hôpital                 |                                                                                                                |
| 21 jours + test négatif.                                                                                                                       | Soins intensifs         |                                                                                                                |
| 21 jours + test négatif.                                                                                                                       | Gravement immunodéprimé |                                                                                                                |

# Quelques études importantes

# Dexaméthasone

ORIGINAL ARTICLE

## Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report

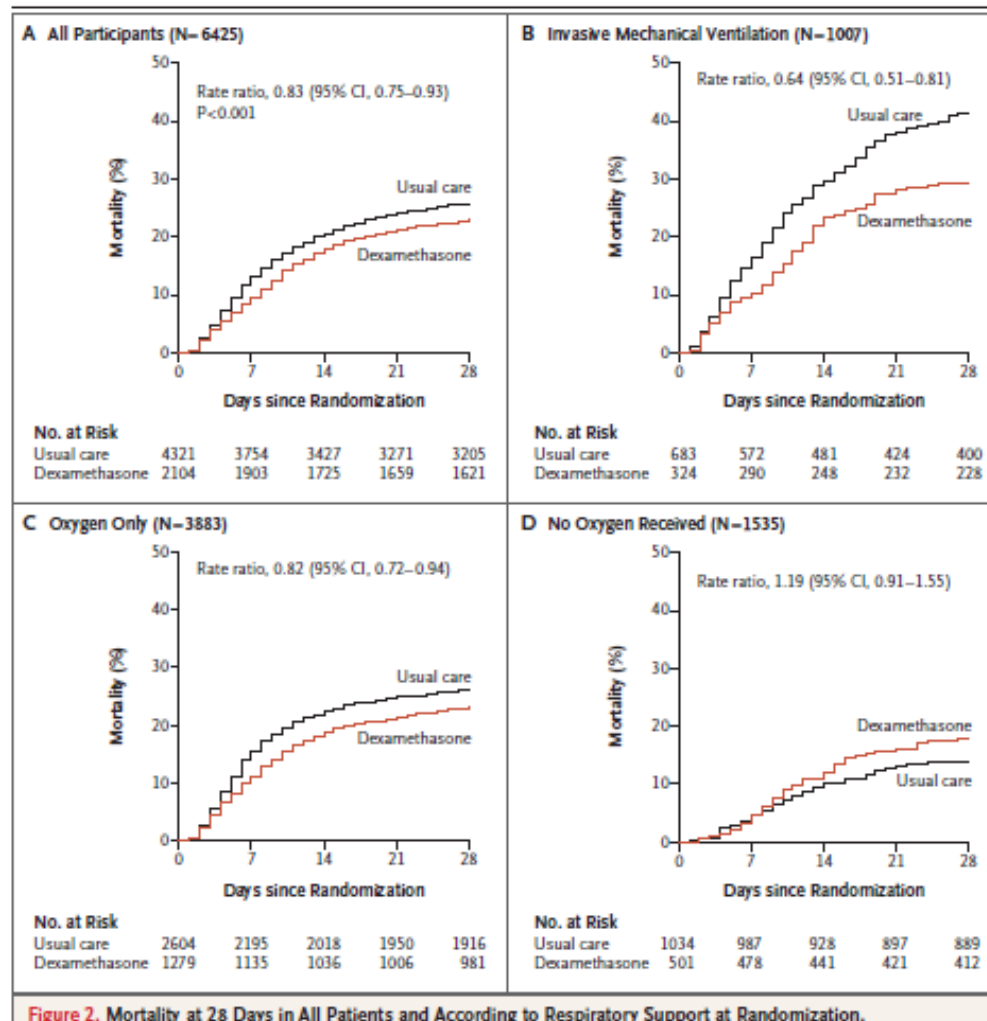
The RECOVERY Collaborative Group\*

### ABSTRACT

#### **BACKGROUND**

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is associated with diffuse lung damage. Glucocorticoids may modulate inflammation-mediated lung injury and thereby reduce progression to respiratory failure and death.

Chez les patients hospitalisés avec Covid-19, l'utilisation de la dexaméthasone a entraîné une baisse de la mortalité à 28 jours chez ceux qui recevaient soit une ventilation mécanique invasive ou de l'oxygène seul lors de la randomisation, mais pas parmi ceux ne recevant aucune assistance respiratoire.



# Antagonistes IL6

Research

JAMA | **Original Investigation**

## Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19 A Meta-analysis

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

**IMPORTANCE** Clinical trials assessing the efficacy of IL-6 antagonists in patients hospitalized for COVID-19 have variously reported benefit, no effect, and harm.

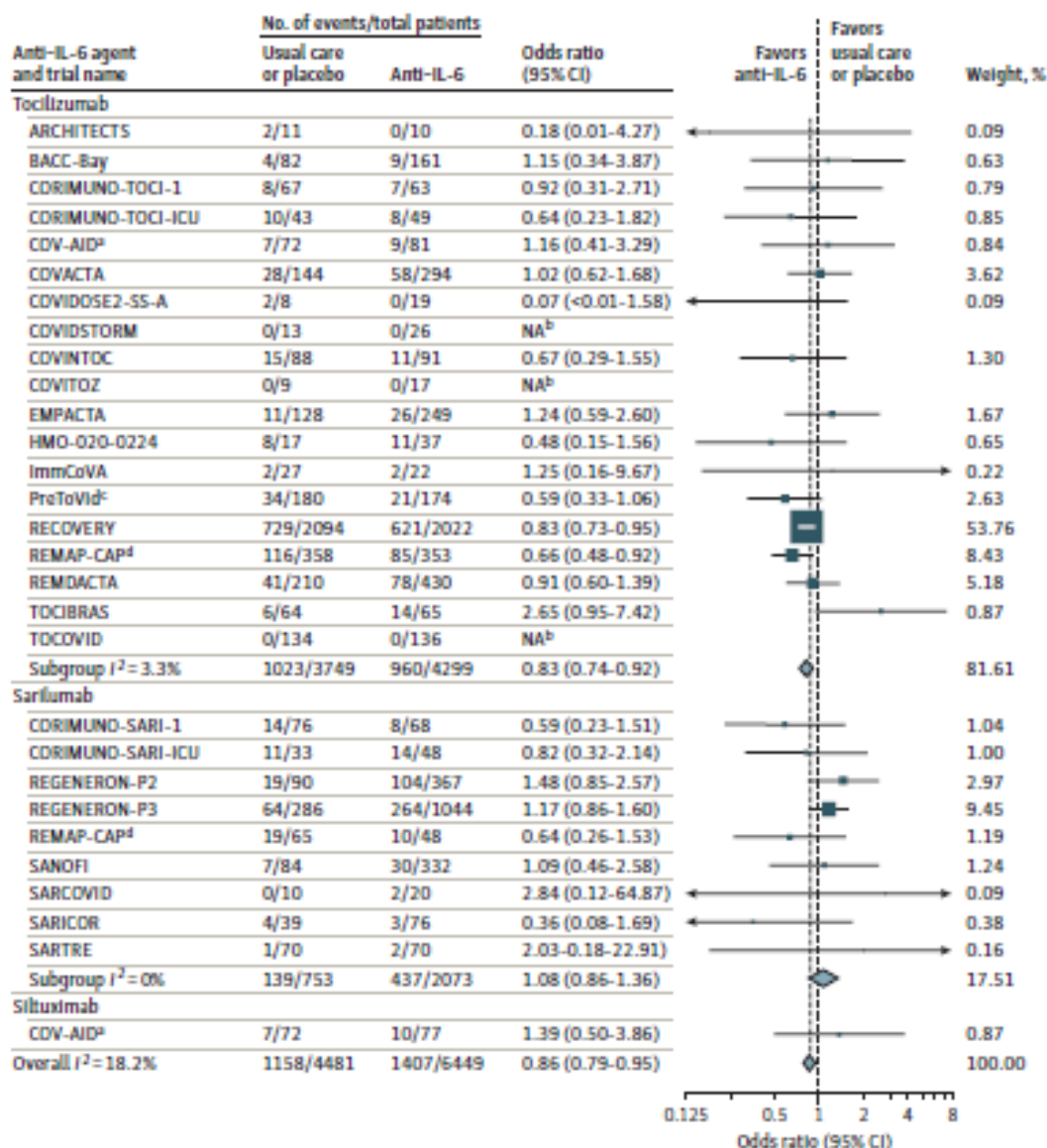
**OBJECTIVE** To estimate the association between administration of IL-6 antagonists compared with usual care or placebo and 28-day all-cause mortality and other outcomes.

**DATA SOURCES** Trials were identified through systematic searches of electronic databases between October 2020 and January 2021. Searches were not restricted by trial status or language. Additional trials were identified through contact with experts.

 [Editorial page 483](#)

 [Supplemental content](#)

Figure 1. Association Between IL-6 Antagonists vs Usual Care or Placebo and Primary Outcome of 28-Day All-Cause Mortality



## Key Points

**Question** Is administration of IL-6 antagonists associated with 28-day all-cause mortality in patients hospitalized for COVID-19?

**Findings** This prospective meta-analysis of 27 randomized trials included 10 930 patients, of whom 2565 died by 28 days. The 28-day all-cause mortality was lower among patients who received IL-6 antagonists compared with those who received usual care or placebo (summary odds ratio, 0.86). The summary odds ratios for the association of IL-6 antagonist treatment with 28-day all-cause mortality were 0.78 with concomitant administration of corticosteroids vs 1.09 without administration of corticosteroids.

**Meaning** Administration of IL-6 antagonists, compared with usual care or placebo, was associated with lower 28-day all-cause mortality in patients hospitalized for COVID-19.

# Antiviraux

- Remdesivir
- Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid®)

En Belgique : proposés aux **patients sévèrement immunodéprimés**, à haut risque d'évolution vers une maladie sévère



# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 27, 2022

VOL. 386 NO. 4

## Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients

R.L. Gottlieb, C.E. Vaca, R. Paredes, J. Mera, B.J. Webb, G. Perez, G. Oguchi, P. Ryan, B.U. Nielsen, M. Brown, A. Hidalgo, Y. Sachdeva, S. Mittal, O. Osiyemi, J. Skarbinski, K. Juneja, R.H. Hyland, A. Osinusi, S. Chen, G. Camus, M. Abdelghany, S. Davies, N. Behenna-Renton, F. Duff, F.M. Marty,\* M.J. Katz, A.A. Ginde, S.M. Brown, J.T. Schiffer, and J.A. Hill, for the GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators†

N Engl J Med 2022;386:305-15.

DOI: 10.1056/NEJMoa2116846

# September 18, 2020, through April 8, 2021

**Table 2. Efficacy Calculated with the Use of a Cox Proportional-Hazards Model with Baseline Stratification Factors as Covariates.\***

| End Point                                                                              | Remdesivir<br>(N = 279) | Placebo<br>(N = 283) | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|---------|
| Primary efficacy end point                                                             |                         |                      |                          |         |
| Covid-19–related hospitalization or death from any cause by day 28 — no. (%)†          | 2 (0.7)                 | 15 (5.3)             | 0.13 (0.03 to 0.59)      | 0.008   |
| Secondary efficacy end points                                                          |                         |                      |                          |         |
| Covid-19–related hospitalization or death from any cause by day 14 — no. (%)           | 2 (0.7)                 | 15 (5.3)             | 0.13 (0.03 to 0.59)      |         |
| Covid-19–related medically attended visit or death from any cause — no./total no. (%)‡ |                         |                      |                          |         |
| Day 14                                                                                 | 2/246 (0.8)             | 20/252 (7.9)         | 0.10 (0.02 to 0.43)      |         |
| Day 28                                                                                 | 4/246 (1.6)             | 21/252 (8.3)         | 0.19 (0.07 to 0.56)      |         |
| Death from any cause by day 28 — no.                                                   | 0                       | 0                    | NC                       |         |
| Hospitalization for any cause by day 28 — no. (%)§                                     | 5 (1.8)                 | 18 (6.4)             | 0.28 (0.10 to 0.75)      |         |

ORIGINAL ARTICLE

## Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

Jason D. Goldman, M.D., M.P.H., David C.B. Lye, M.B., B.S., David S. Hui, M.D., Kristen M. Marks, M.D., Raffaele Bruno, M.D., Rocio Montejano, M.D., Christoph D. Spinner, M.D., Massimo Galli, M.D., Mi-Young Ahn, M.D., Ronald G. Nahass, M.D., Yao-Shen Chen, M.D., Devi SenGupta, M.D., Robert H. Hyland, D.Phil., Anu O. Osinusi, M.D., Huyen Cao, M.D., Christiana Blair, M.S., Xuelian Wei, Ph.D., Anuj Gaggar, M.D., Ph.D., Diana M. Brainard, M.D., William J. Towner, M.D., Jose Muñoz, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O., Pharm.D., Francisco M. Marty, M.D., Karen T. Tashima, M.D., George Diaz, M.D., and Aruna Subramanian, M.D., for the GS-US-540-5773 Investigators\*

### CONCLUSIONS

In patients with severe Covid-19 not requiring mechanical ventilation, our trial did not show a significant difference between a 5-day course and a 10-day course of remdesivir. With no placebo control, however, the magnitude of benefit cannot be determined. (Funded by Gilead Sciences; GS-US-540-5773 ClinicalTrials.gov number, NCT04292899.)

N Engl J Med 2020;383:1827-37.  
10.1056/NEJMoa2015301

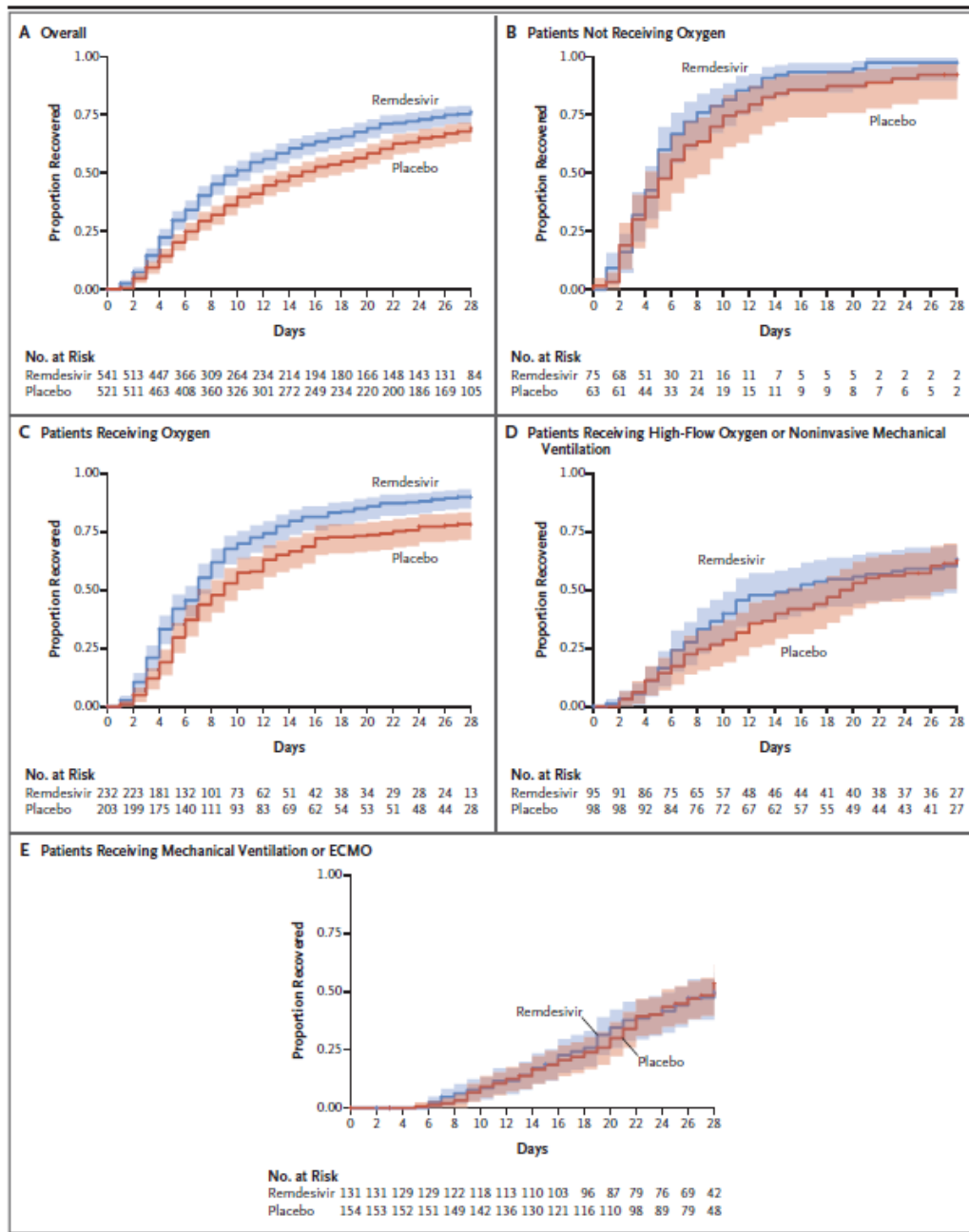
ORIGINAL ARTICLE

# Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil,  
E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla,  
R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes,  
D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh,  
G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar,  
C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess,  
T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, and H.C. Lane,  
for the ACTT-1 Study Group Members\*

DOI: 10.1056/NEJMoa2007764

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.



Cumulative recovery

Prescrire 2020 : **pas d'impact sur la mortalité**

## RAYON DES NOUVEAUTÉS

NOUVELLE SUBSTANCE

### **remdésivir** (VEKLURY<sup>o</sup>) **et covid-19**



Trop d'incertitudes, tant sur l'efficacité que sur les effets indésirables



#### POINT DE VUE DE LA RÉDACTION

**Mise sur le marché du remdésivir dans l'Union européenne :  
l'EMA ne sert pas assez l'intérêt des patients**





## remdésivir (VEKLURY<sup>o</sup>) et covid-19 en cas de risque accru de forme grave ou chez des enfants sous oxygène

### N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU

Dans un essai randomisé en double aveugle ayant inclus 562 patients atteints de covid-19 (avant l'émergence du variant Omicron du Sars-CoV-2) et ne motivant pas d'oxygénothérapie, le *remdésivir* pris pendant 3 jours a diminué la fréquence des hospitalisations en soins intensifs par rapport à un placebo, après un suivi de 28 jours (environ 1 % versus 5 %), sans preuve d'une réduction de la mortalité. On ne dispose pas de comparaison versus l'association antivirale *nirmatrelvir* + *ritonavir*. La transposabilité de ces résultats au contexte épidémiologique de 2023 est incertaine. Chez les enfants nécessitant une oxygénothérapie, le seul essai disponible, non comparatif, ne permet pas de savoir si ajouter le *remdésivir* apporte ou non un bénéfice clinique.

- chez les enfants qui pèsent entre 3 kg et 40 kg, et nécessitent une oxygénothérapie : 5 mg/kg le premier jour puis 2,5 mg/kg les jours suivants, pendant au maximum 10 jours ;
- chez les patients qui pèsent 40 kg ou plus, et ne nécessitent pas d'oxygénothérapie : 200 mg le premier jour puis 100 mg les deux jours suivants.

Chez les patients qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et à risque accru de forme grave de covid-19 : débuter le traitement dès que possible dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.

■ **Nouvelles conditions de conservation de la solution diluée** : jusqu'à 24 heures à une température maximale de 25 °C, ou 48 heures entre 2 °C et 8 °C.

■ **Conditions d'accès en France au 4 juillet 2023 :**

Liste I. Réservé à l'usage hospitalier.

À l'hôpital : agréé collect. chez les patients pesant 40 kg ou plus ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et à risque accru de forme grave, uniquement quand l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* ne convient pas. Non agréé collect. chez les enfants pesant moins de 40 kg et nécessitant une oxygénothérapie. Agréé collect. par ailleurs.

# Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 14, 2022

VOL. 386 NO. 15

### Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19

Jennifer Hammond, Ph.D., Heidi Leister-Tebbe, B.S.N., Annie Gardner, M.P.H., M.S.P.T., Paula Abreu, Ph.D.,  
Weihang Bao, Ph.D., Wayne Wisemandle, M.A., MaryLynn Baniecki, Ph.D., Victoria M. Hendrick, B.Sc.,  
Bharat Damle, Ph.D., Abraham Simón-Campos, M.D., Rienk Pypstra, M.D., and James M. Rusnak, M.D., Ph.D.,  
for the EPIC-HR Investigators\*

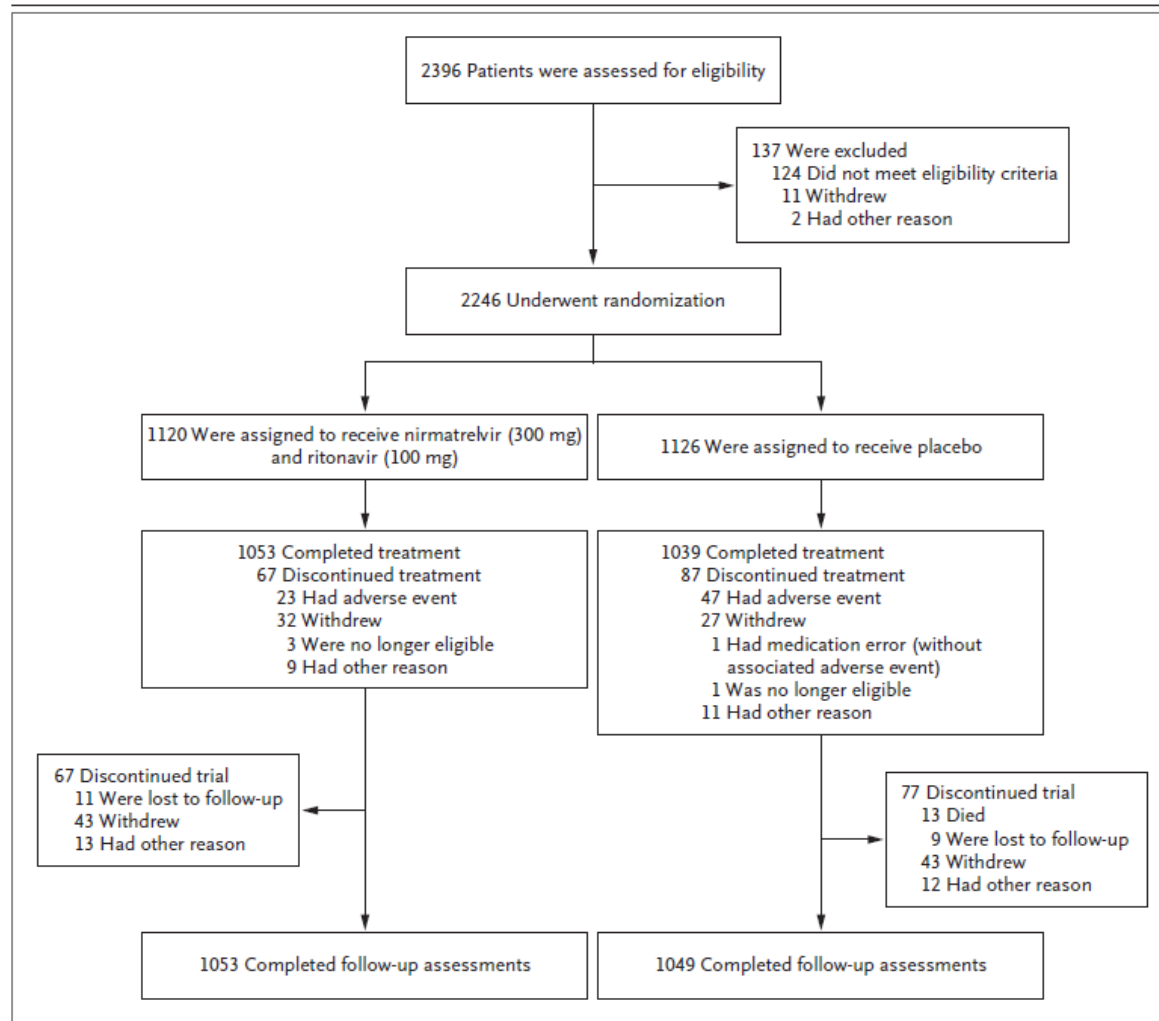


## **BACKGROUND**

Nirmatrelvir is an orally administered severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 main protease (M<sup>pro</sup>) inhibitor with potent pan-human-coronavirus activity in vitro.

## **METHODS**

We conducted a phase 2–3 double-blind, randomized, controlled trial in which symptomatic, unvaccinated, nonhospitalized adults at high risk for progression to severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) were assigned in a 1:1 ratio to receive either 300 mg of nirmatrelvir plus 100 mg of ritonavir (a pharmacokinetic enhancer) or placebo every 12 hours for 5 days. Covid-19-related hospitalization or death from any cause through day 28, viral load, and safety were evaluated.



**Figure 1. Randomization, Treatment Assignments, and Follow-up.**

Patients were recruited through December 9, 2021, from the United States (105 sites), Bulgaria (30 sites), South Africa (28 sites), Brazil (26 sites), India (19 sites), Mexico (18 sites), Ukraine (17 sites), Turkey (16 sites), Japan and Spain (10 sites each), Russia (9 sites), Argentina and Colombia (8 sites each), Poland and South Korea (7 sites each), Hungary (6 sites), Taiwan (5 sites), Malaysia and Czech Republic (4 sites each), and Thailand and Puerto Rico (3 sites each).

Les principaux facteurs de forme grave de covid-19 étaient : une obésité définie par un indice de masse corporelle (IMC) d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> (environ 36 % des patients), une hypertension artérielle (32 %), un diabète (12 %) (5,8). Les patients immunodéprimés comptaient pour seulement environ 1 %. Environ 41 % des patients avaient un seul facteur de risque, 36 % en cumulaient deux, 14 % trois.

**Patients non vaccinés, mais environ la moitié avaient déjà des anticorps anti-Sars-CoV-2.** Les prélèvements lors de l'inclusion ont montré qu'environ 51 % des patients avaient déjà une sérologie Sars-CoV-2 positive, malgré l'absence de vaccination et d'antécédent connu de covid-19 (8). L'EMA a demandé à la firme des compléments d'information, notamment la part des anticorps IgM (liés à une infection récente) et celle des IgG (liés à une infection plus ancienne) (5,8).

Parmi les 490 premiers patients dont le Sars-CoV-2 a été séquencé, le variant Delta a été détecté dans 98 % des cas (5).

Le variant Omicron n'était pas encore connu. Début février 2022, on dispose seulement de quelques données in vitro qui suggèrent que l'activité antivirale de cette association fluctue d'un variant à l'autre, sans signal particulier de moindre activité vis-à-vis du variant Omicron (9,10).

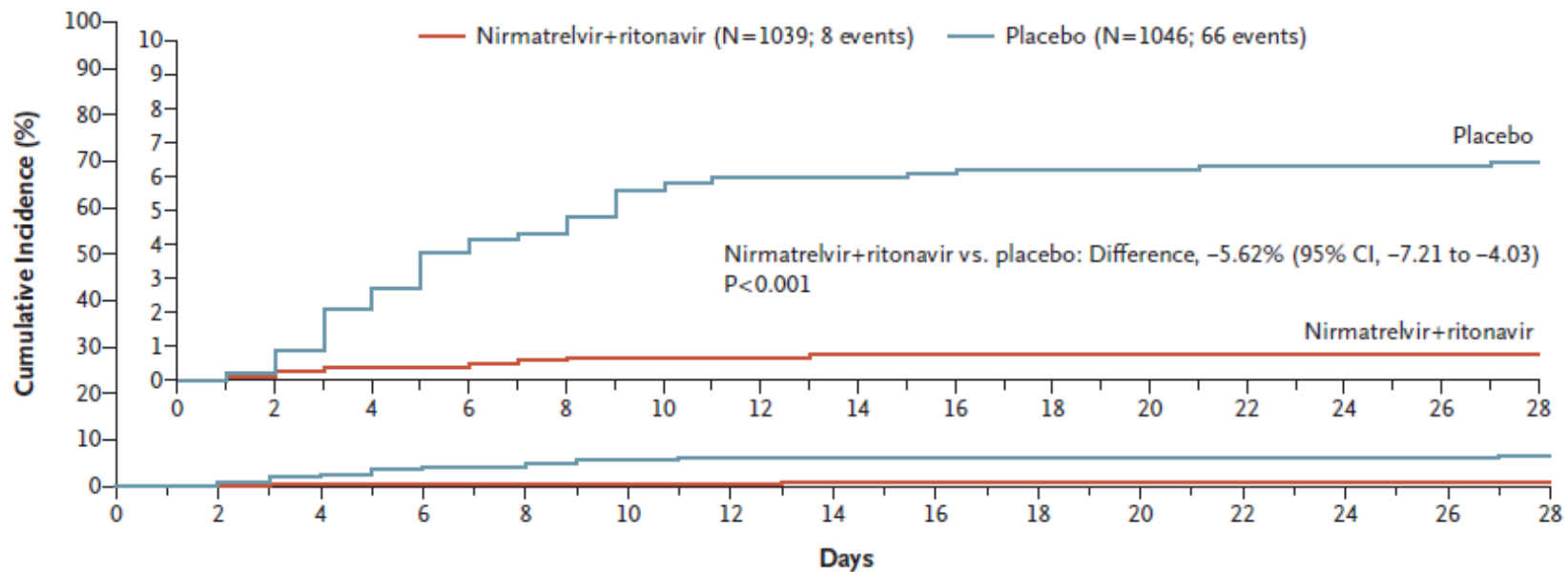
**Table 3: Efficacy results in non-hospitalised adults with COVID-19 dosed within 5 days of symptom onset who did not receive COVID-19 monoclonal antibody treatment at baseline (mITT1 analysis set)**

|                                                                         | <b>Paxlovid<br/>(N=1,039)</b> | <b>Placebo<br/>(N=1,046)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| COVID-19 related hospitalisation or death from any cause through Day 28 |                               |                              |
| n (%)                                                                   | 8 (0.8%)                      | 66 (6.3%)                    |
| Reduction relative to placebo <sup>a</sup> [95% CI], %                  | -5.62 (-7.21, -4.03)          |                              |
| All-cause mortality through Day 28, %                                   | 0                             | 12 (1.1%)                    |

# **A Outcomes According to Time Since Onset of Covid-19 Symptoms**

|                                                   | <b>Treated ≤3 Days after Onset of Symptoms<br/>(modified intention-to-treat population)</b> |                            | <b>Treated ≤5 Days after Onset of Symptoms</b> |                             |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                   | <b>Nirmatrelvir+ritonavir<br/>(N=697)</b>                                                   | <b>Placebo<br/>(N=682)</b> | <b>Nirmatrelvir+ritonavir<br/>(N=1039)</b>     | <b>Placebo<br/>(N=1046)</b> |
| Patients with event — no. (%)                     | 5 (0.72)                                                                                    | 44 (6.45)                  | 8 (0.77)                                       | 66 (6.31)                   |
| Hospitalization for Covid-19                      | 5 (0.72)                                                                                    | 44 (6.45)                  | 8 (0.77)                                       | 65 (6.21)                   |
| Death from any cause                              | 0                                                                                           | 9 (1.32)                   | 0                                              | 12 (1.15)                   |
| Average time at risk for event — days             | 27.29                                                                                       | 26.19                      | 27.05                                          | 25.97                       |
| Average follow-up — days                          | 27.45                                                                                       | 27.25                      | 27.20                                          | 27.05                       |
| Estimated percentage with event (95% CI) — %      | 0.72 (0.30 to 1.73)                                                                         | 6.53 (4.90 to 8.68)        | 0.78 (0.39 to 1.56)                            | 6.40 (5.06 to 8.08)         |
| Difference (±SE) from placebo — percentage points | −5.81±1.01                                                                                  |                            | −5.62±0.81                                     |                             |
| 95% CI of difference                              | −7.78 to −3.84                                                                              |                            | −7.21 to −4.03                                 |                             |
| P value                                           | <0.001                                                                                      |                            | <0.001                                         |                             |

**B Covid-19–Related Hospitalization or Death from Any Cause through Day 28 among Patients Treated ≤5 Days after Symptom Onset**

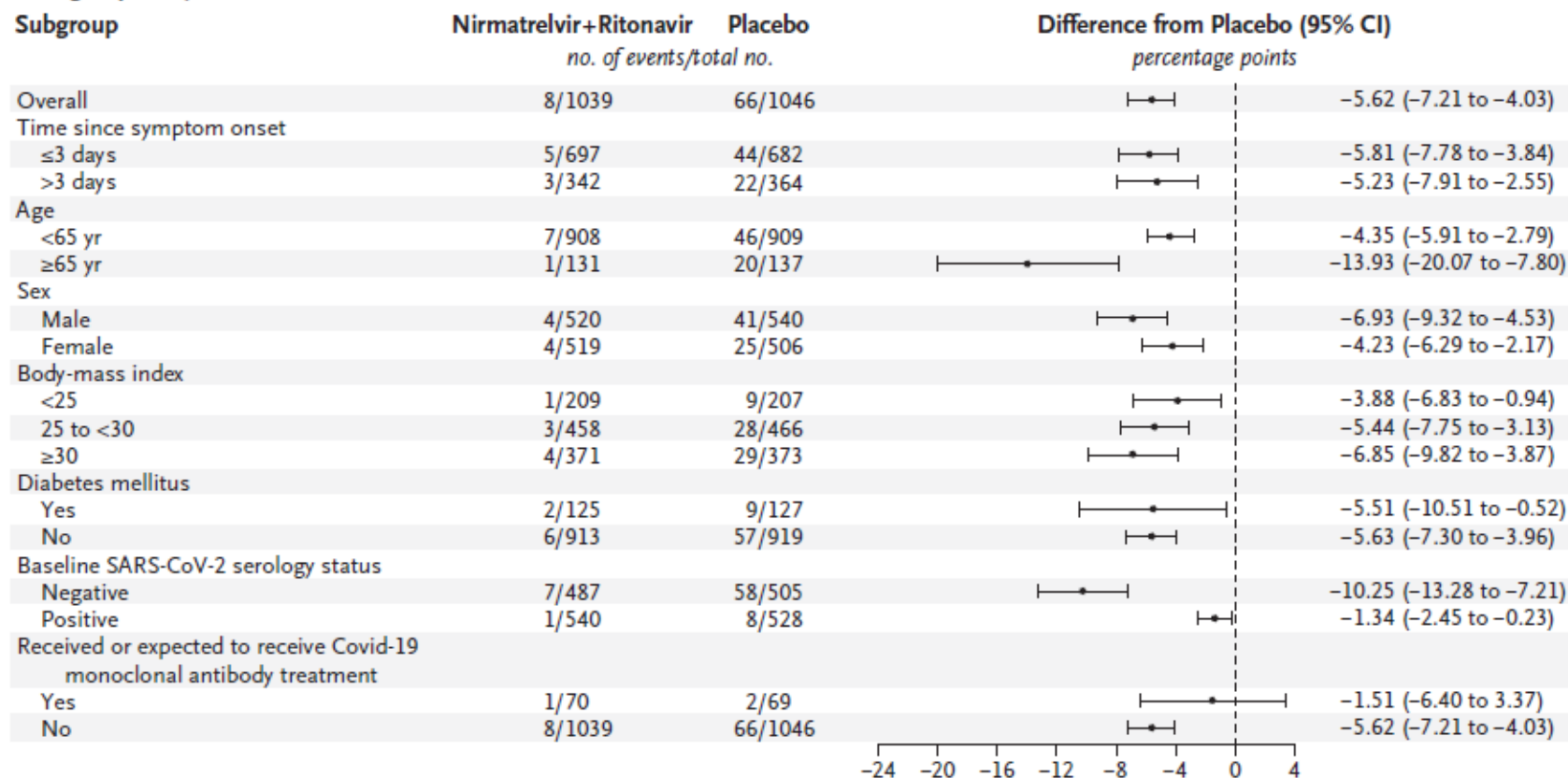


**No. at Risk**

|         |      |      |      |      |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |     |
|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| NMV-r   | 1039 | 1034 | 1023 | 1013 | 1007 | 1004 | 1002 | 1000 | 997 | 995 | 993 | 993 | 993 | 993 | 992 |
| Placebo | 1046 | 1042 | 1015 | 990  | 977  | 963  | 959  | 959  | 955 | 953 | 951 | 948 | 948 | 948 | 945 |



### C Subgroup Analysis



# Avec Omicron (données observationnelles israéliennes)

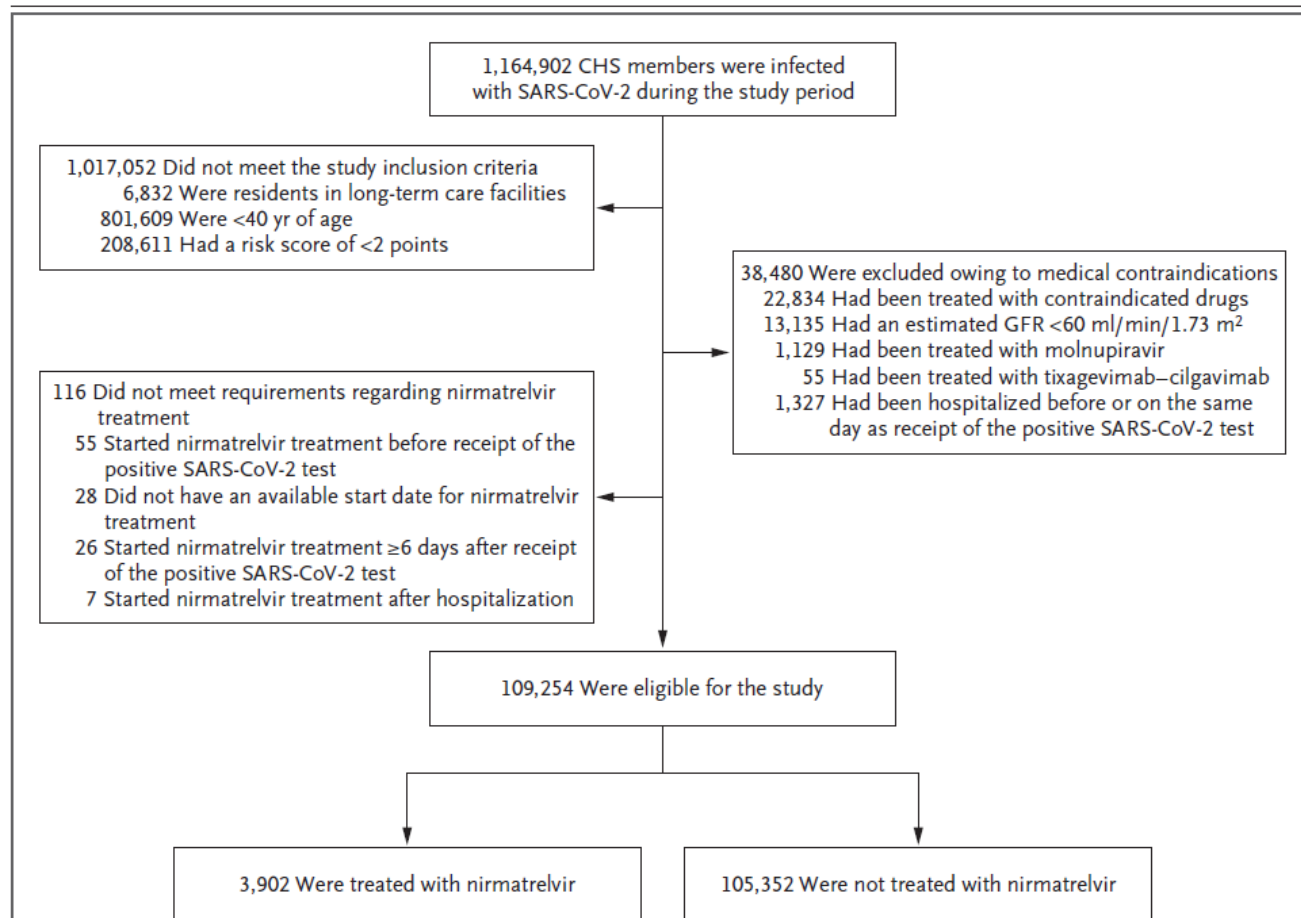
*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

## ORIGINAL ARTICLE

### Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge

Ronen Arbel, Ph.D., Yael Wolff Sagy, Ph.D., Moshe Hoshen, Ph.D.,  
Erez Battat, M.B.A., Gil Lavie, M.D., Ruslan Sergienko, M.A.,  
Michael Friger, Ph.D., Jacob G. Waxman, M.D., Noa Dagan, M.D.,  
Ran Balicer, M.D., Yatir Ben-Shlomo, B.Sc., Alon Peretz, M.D.,  
Shlomit Yaron, M.D., Danielle Serby, M.Sc., Ariel Hammerman, Ph.D.,  
and Doron Netzer, M.D.

## ABSTRACT

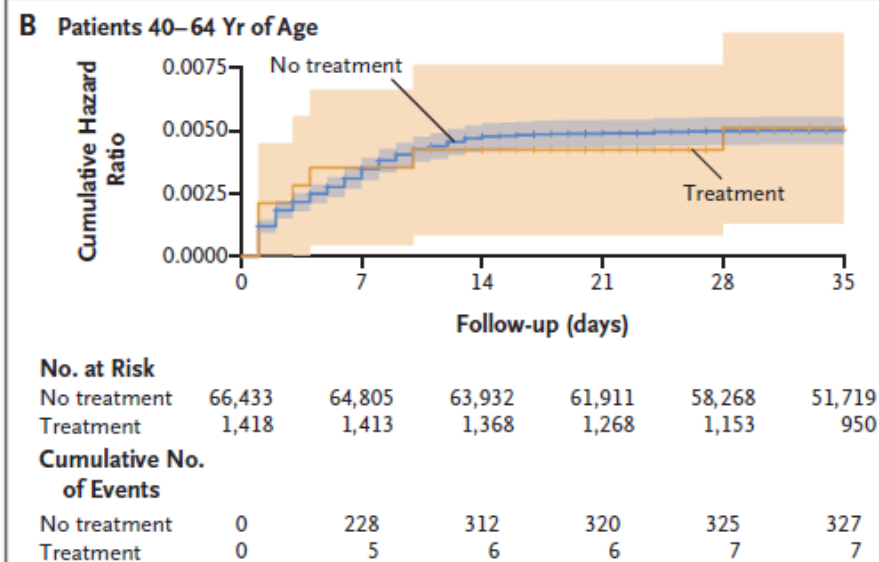
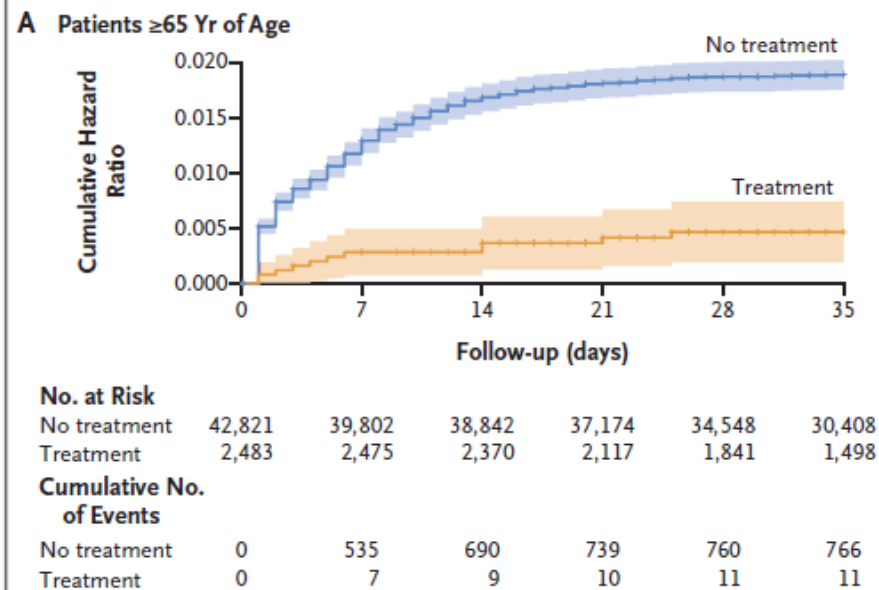


**Figure 1. Assessment for Eligibility.**

CHS denotes Clalit Health Services, GFR glomerular filtration rate, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

**Table 3.** Hazard Ratios for Hospitalization Due to Covid-19, According to Immunity Status and Age Group.

| Variable                                     | All Patients           |                        | Patients without Previous Immunity |                        | Patients with Previous Immunity |                        |
|----------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                                              | 40–64 yr<br>(N=66,433) | ≥65 yr<br>(N=42,821)   | 40–64 yr<br>(N=20,555)             | ≥65 yr<br>(N=3318)     | 40–64 yr<br>(N=45,878)          | ≥65 yr<br>(N=39,503)   |
| Hazard ratio for hospitalization<br>(95% CI) | 0.74<br>(0.35 to 1.58) | 0.27<br>(0.15 to 0.49) | 0.23<br>(0.03 to 1.67)             | 0.15<br>(0.04 to 0.60) | 1.13<br>(0.50 to 2.58)          | 0.32<br>(0.17 to 0.63) |



**Figure 2.** Cumulative Hazard Ratio for Hospitalization Due to Covid-19, According to Age Group and Treatment Status.

# Analyse de Prescrire (16-9-2022)

## **Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) et covid-19**

Probablement utile aussi en cas de variant  
Omicron prédominant

● L'association *nirmatrelvir + ritonavir* (Paxlovid®) a été autorisée dans l'Union européenne chez certains adultes atteints de covid-19 sur la base d'un essai mené en 2021, alors que le variant Delta du Sars-CoV-2 prédominait. Une étude épidémiologique, portant sur début 2022 alors que le variant Omicron prédominait, montre des risques moindres d'hospitalisation pour covid-19 et de mort par covid-19 chez des patients à risque élevé de formes graves et qui ont reçu cette association. Ces résultats sont cohérents avec l'efficacité démontrée sur le variant Delta, avec des données d'activité antivirale in vitro et avec le mécanisme d'action du *nirmatrelvir*.

Mis en ligne dans l'Application Prescrire le 16 septembre 2022

**En pratique** Ces données observationnelles, sans tirage au sort pour former le groupe traité et le groupe témoin, sont d'un niveau de preuves inférieur à celui de résultats d'un essai randomisé en double aveugle. Elles apportent toutefois des informations complémentaires à croiser avec d'autres données. Ainsi, chez les patients âgés d'au moins 65 ans ayant reçu 5 jours de traitement par *nirmatrelvir* + *ritonavir*, le constat d'un moindre risque d'hospitalisation pour covid-19 et de mort par covid-19, dans une période où le variant Omicron prédominait, est cohérent avec les résultats de l'essai mené en période de prédominance du variant Delta (1). Il est cohérent aussi avec des données d'activité antivirale in vitro et avec le mécanisme d'action du *nirmatrelvir*, qui inhibe une protéase indispensable à la réplication du virus, indépendamment des mutations affectant la protéine S qui caractérisent les variants du Sars-CoV-2 (1,2,4).

# Anticorps (immunothérapie passive) pas d'efficacité contre variant omicron

- Plasma de convalescent
- Anticorps purifiés polyclonaux
- Anticorps monoclonaux



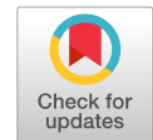


# Le Covid chez l'immunodéprimé

CANCER-RELATED COMPLICATIONS

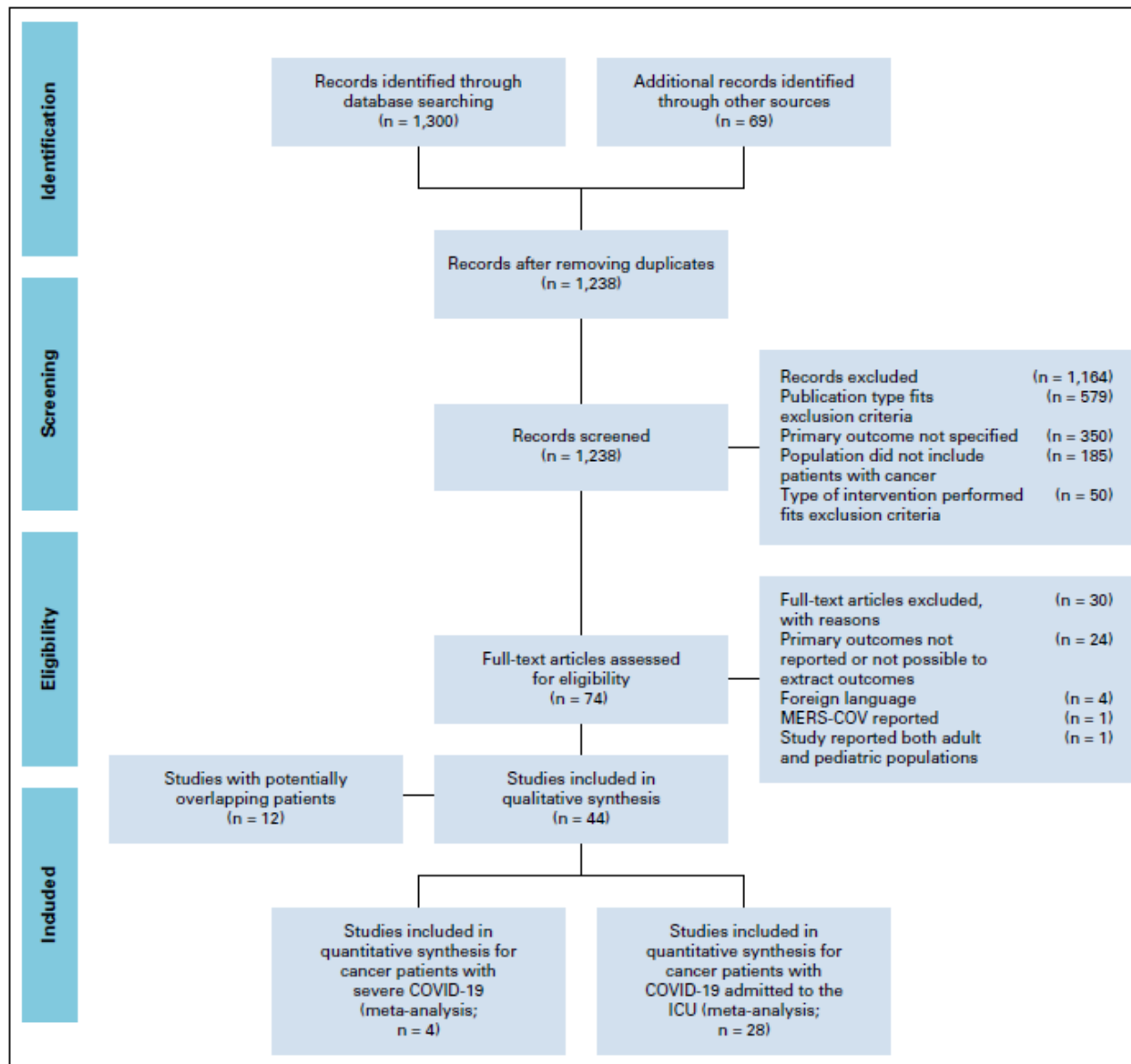
# Mortality in Cancer Patients With COVID-19 Who Are Admitted to an ICU or Who Have Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis

Amogh Rajeev Nadkarni, MBBS<sup>1</sup>; Swapna C. Vijayakumaran, MD<sup>1</sup>; Sudeep Gupta, MD, DM<sup>2</sup>; and Jigeeshu V. Divatia, MD<sup>1</sup>



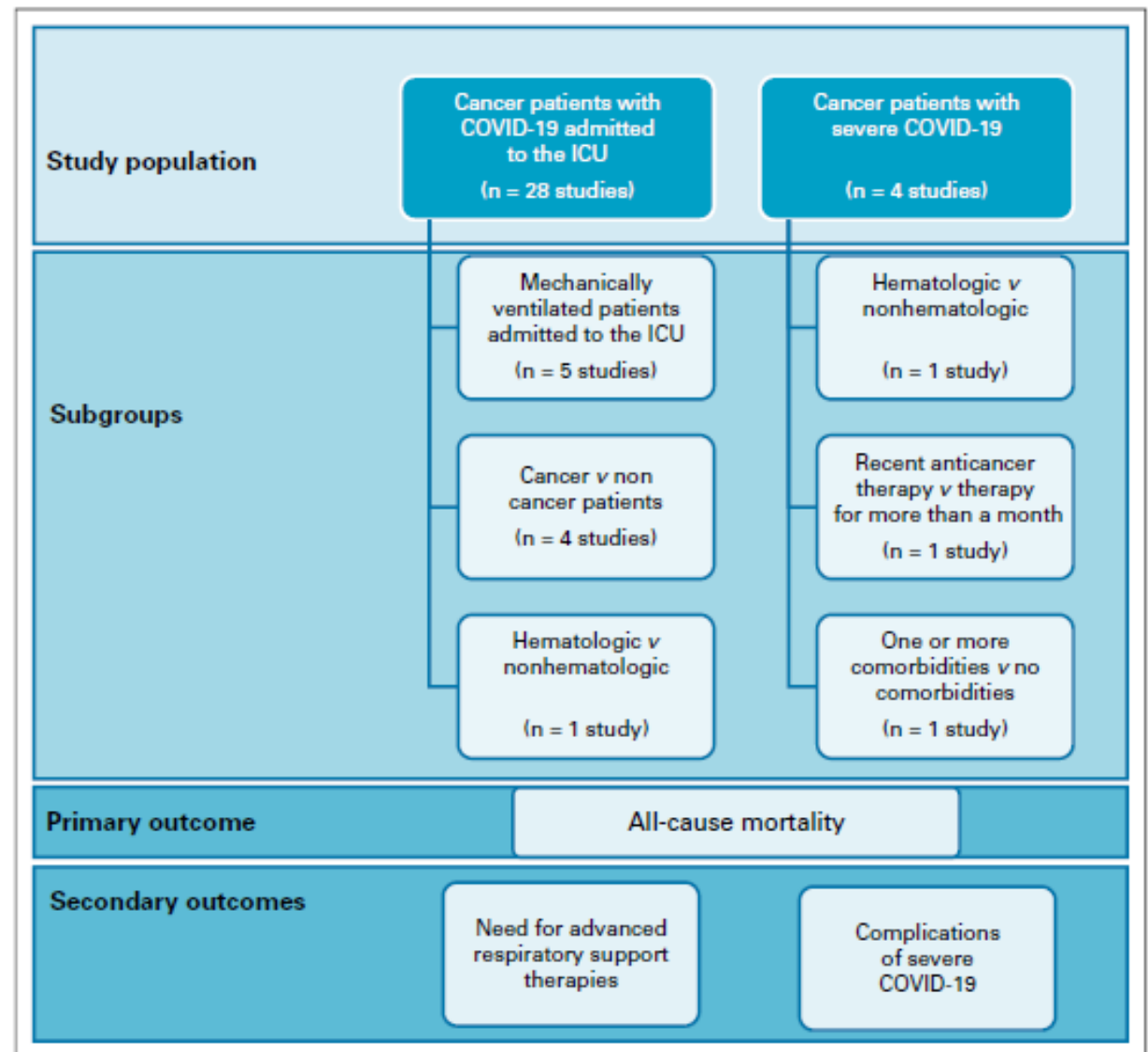
Accepted on June 28,  
2021 and published at  
[ascopubs.org/journal/](https://ascopubs.org/journal/go)  
[go](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.00072) on August 18,  
2021: DOI [https://doi.](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.00072)  
[org/10.1200/JCO.2021.](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.00072)  
00072

- Les patients atteints de cancer courent un **risque accru de complications liées au COVID-19** et peuvent nécessiter une admission dans une unité de soins intensifs (USI).
- Bien que plusieurs études aient rendu compte de résultats des patients cancéreux atteints de COVID-19, cette revue systématique avec méta-analyse a spécifiquement étudié la mortalité des patients cancéreux atteints de COVID-19 admis aux soins intensifs (28 études) ou ceux atteints de COVID-19 sévère (quatre études).
- La mortalité regroupée chez les patients cancéreux atteints de COVID-19 admis dans une **unité de soins intensifs** était de **60,2 %** ; chez les patients cancéreux atteints de COVID-19 **sévère**, la mortalité groupée était de **59,4 %**.
- **La mortalité des patients cancéreux gravement malades atteints de COVID-19 n'est pas excessivement élevée.** Les décisions d'admission aux soins intensifs pour ces patients doivent être individualisées en tenant compte de l'état de performance du patient et du potentiel de guérison ou de palliation significative du cancer.
- Ces données peuvent aider à éclairer les décisions d'admettre ou non des patients gravement malades atteints de cancer et de COVID-19 dans une unité de soins intensifs.



**FIG 1.** PRISMA chart listing included and excluded studies. ICU, intensive care unit; MERS-COV, Middle East respiratory syndrome coronavirus; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

**FIG 2.** Schematic representation of primary and secondary outcomes analyzed. ICU, intensive care unit.



USI

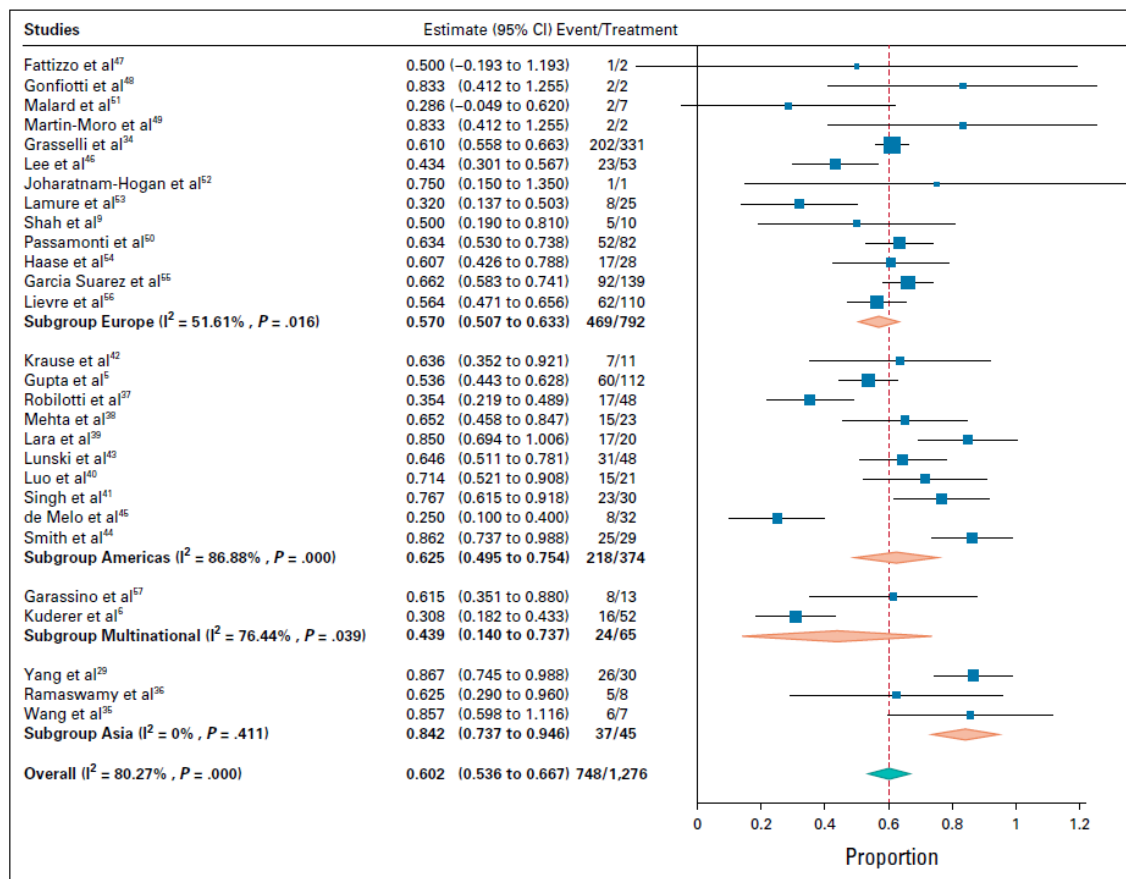
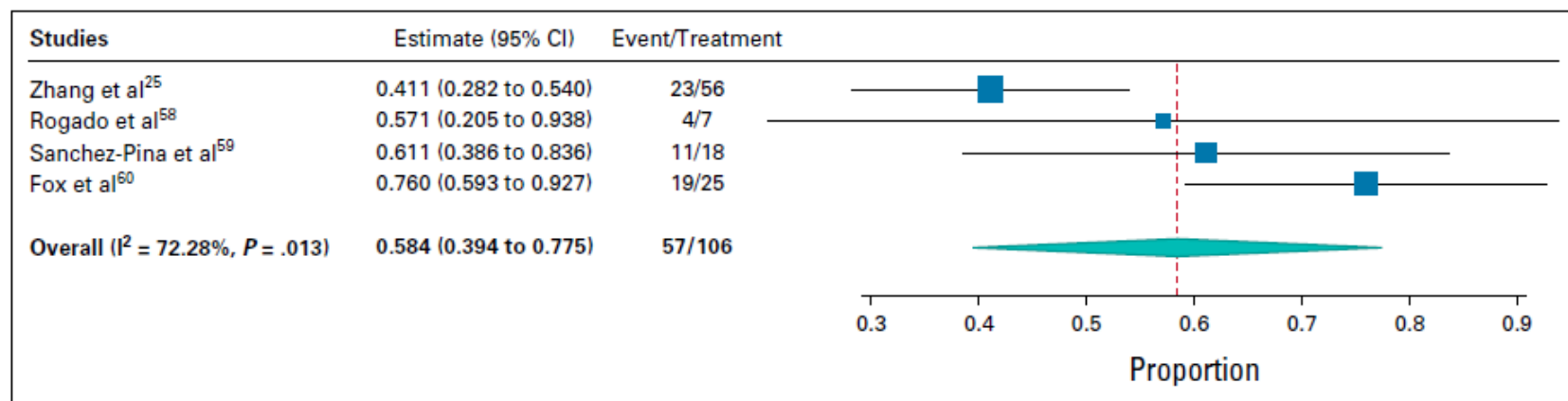


FIG 3. Meta-analysis, including subgroup analysis on geographical location.



**FIG A3.** Meta-analysis of cancer patients with severe COVID-19.





# Coronavirus disease 2019 in immunocompromised patients: a comprehensive review of coronavirus disease 2019 in hematopoietic stem cell recipients

---

*Antoine Lafarge, Asma Mabrouki, Elise Yvin, Swann Bredin, Yannick Binois, Raphael Clere-Jehl, and Elie Azoulay*

---

## **Purpose of review**

Immunocompromised patients are notably vulnerable to severe coronavirus disease 2019. This review summarizes COVID-19 features and outcomes in autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients.

- Les bénéficiaires d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) présentent une charge élevée de comorbidités et des caractéristiques cliniques de COVID-19 **presque similaires à la population générale de COVID.**
- Les receveurs de GSCH présentent une **excrétion prolongée** du SRAS-CoV-2, prolongeant la durée des symptômes et favorisant la génération de virus hautement mutés.
- Les receveurs de GCSH affichent de mauvais résultats en cas de COVID-19, principalement en raison de l'âge, des comorbidités, du temps écoulé depuis la transplantation et de l'immunosuppression en raison à la fois des traitements et de l'hémopathie maligne sous-jacente.

**Table 1.** Nine studies focusing on adult autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with coronavirus disease-19

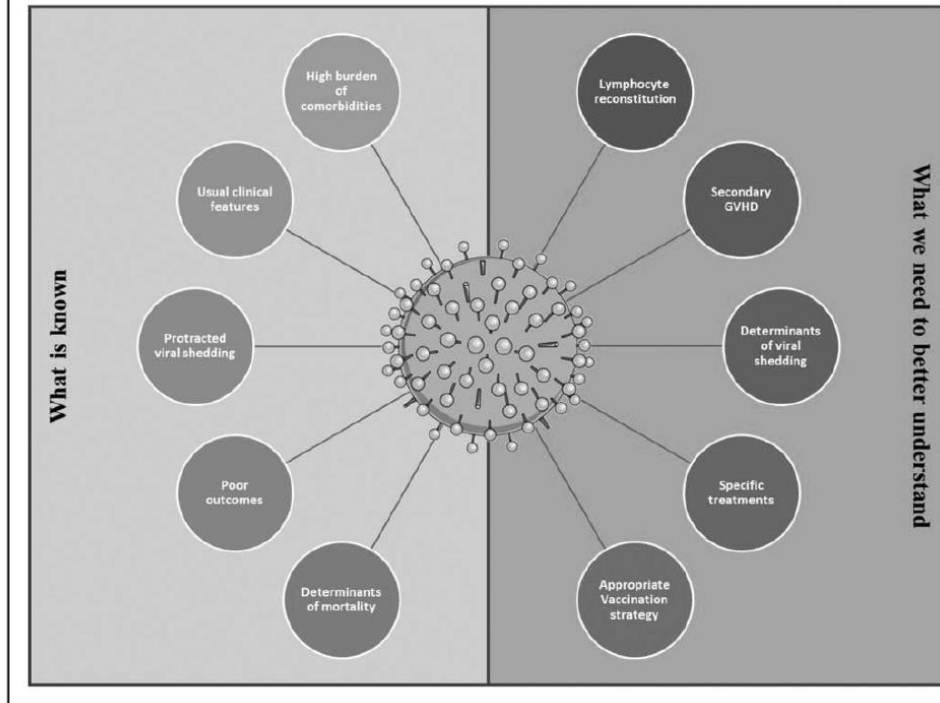
| Author                               | N                    | Demographics                            | Common symptoms                          | Follow-up       | Time from HSCT to COVID-19 | Viral shedding (days) | COVID-19 directed therapies                                                                                                         | Outcomes                                                                                 | Risk factors                                  |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Belsky <i>et al.</i> , meta-analysis | Auto: 7<br>Allo: 23  | Age range: 10.5–64 years                | Fever: 56%<br>Dyspnea: 56%<br>Cough: 56% |                 | 77 days to 3 years         |                       | Corticosteroids: <1%<br>Convalescent plasma <1%<br>Tocilizumab <1%<br>Remdesivir <1%                                                | Severe COVID-19: 32.2%                                                                   | IS<br>Pneumonia<br>Thrombopenia               |
| Camargo <i>et al.</i> , USA          | Auto: 12<br>Allo: 15 | Age: 67 years (50–67)<br>Male: 57%      | Fever: 71%<br>Cough: 54%<br>Dyspnea: 33% | 59 days (44-88) | 21,5 months (10.6-41.8)    | 26 (7–64)             | IS reduced/discontinued: 45%<br>Corticosteroids: 67%<br>Remdesivir: 60%<br>Convalescent plasma: 27%<br>Tocilizumab: 27%<br>IVIg: 7% | Severe: 36%<br>ICU: 25%<br>MV: 25%<br>Secondary infection: 25%<br>Overall mortality: 25% | Age ≥50<br>Time from HSCT <12 months<br>≥2 IS |
| El Fakih <i>et al.</i> , Middle East | Auto: 39<br>Allo: 52 | Age: 35 years<br>Male: 58%<br>GVHD: 13% | Fever: 56%<br>Cough: 41%<br>Dyspnea: 24% |                 | 14,9 months (16.3–38.9)    | 37 (14–116)           |                                                                                                                                     | Severe COVID-19: 15%<br>ICU: 16%<br>MV: 10%<br>Overall mortality: 4.4%                   | Time from HSCT <12 months                     |

**Table 1** (Continued)

| Author                           | N                      | Demographics                                                                              | Common symptoms                          | Follow-up             | Time from HSCT to COVID-19 | Viral shedding (days) | COVID-19 directed therapies                                                                                               | Outcomes                                                                                                          | Risk factors                                                                                                                  |
|----------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mushtaq <i>et al.</i> , USA      | Auto: 23<br>Allo: 32   | Age: 58 years (24–77)<br>Male: 64%<br>GVHD: 22%                                           |                                          | 6.1 months (0.5–13.6) | 17.7 months (0.2–201.9)    | 54 (14–131)           | Remdesivir: 41%<br>Convalescent plasma: 35%<br>Corticosteroids: 22%<br>Monoclonal antibodies: 19%<br>Tocilizumab: 3%      | Overall mortality: 16.3%<br>Severe COVID-19: 28%<br>ICU: 19%<br>MV: 10%<br>Secondary infection: 19%               | Allogeneic HSCT<br>IS<br>Prior GvHD                                                                                           |
| Passamonti <i>et al.</i> , Italy | Auto: 51<br>Allo: 31   | Age: 56.4 years (± 11.2)                                                                  |                                          | 20 days (10–34)       |                            |                       |                                                                                                                           | Overall mortality: 34.1%                                                                                          | Progressive disease status                                                                                                    |
| Sharma <i>et al.</i> , USA       | Auto: 134<br>Allo: 184 | Age: 60 years (49–65)<br>Male: 60%<br><br>Age: 47 years (30–60)<br>Male: 58%<br>GVHD: 33% |                                          | 25 days (12–35)       | 23 months (8–51)           |                       | Corticosteroids 1%<br>Remdesivir 11.5%<br>Convalescent plasma 6%                                                          | Overall mortality: 19%<br>Empiric antibiotics: 14%                                                                | Underlying lymphoma                                                                                                           |
|                                  |                        |                                                                                           | Fever: 57%                               | 21 days (8–41)        | 17 months (8–46)           |                       | Corticosteroids 1%<br>Remdesivir 15%<br>Convalescent plasma 7%                                                            | Overall mortality: 22%<br>Empiric antibiotics 5%                                                                  | Age ≥50<br>Male sex<br>Time from HSCT <12 months                                                                              |
| Shah <i>et al.</i> , USA         | Auto: 37<br>Allo: 35   | Age: 62 years (25–78)<br>Male: 64%<br>GVHD: 17%                                           | Cough: 65%<br>Fever: 58%<br>Fatigue: 39% | 23 days (14–35)       | 25.6 months (11.6–52.8)    | 28 (22–35)            | Corticosteroids: 18%<br>Convalescent plasma: 16%<br>Tocilizumab 10%<br>Remdesivir 4%                                      | Overall mortality: 22%<br>Secondary infection: 14%<br>MV: 15%                                                     | Number of comorbidities<br>Chest infiltrates<br>Neutropenia                                                                   |
| Varma <i>et al.</i> , USA        | Auto: 14<br>Allo: 20   | Age: 57 (24–76)<br>Male: 65%<br>GVHD: 26%                                                 | Fever 71%<br>Cough 79%<br>Dyspnea: 64%   |                       | 17.4 months (1–248.7)      |                       | IS reduced/discontinued: <1%<br>Hydroxychloroquine: 44%<br>Tocilizumab: 18%<br>Remdesivir: 15%<br>Convalescent plasma: 6% | Severe COVID-19: 41%<br>Hospitalization: 74%<br>ICU: 32%<br>Mechanical ventilation: 24%<br>Overall mortality: 21% | Age >40<br>BMI ≤20<br>Steroids at diagnosis of COVID-19<br>Time from HSCT <12 months<br>Anemia<br>Thrombopenia<br>Lymphopenia |
| Xhaard <i>et al.</i> , Europe    | Allo: 54               | Age: 55 years<br>Male: 57.4                                                               | Fever: 72%<br>Cough: 44.4%               |                       | 15.6 months (0–108)        |                       | Corticosteroids: 25.9%                                                                                                    | Overall mortality: 25.9%<br>ICU: 24.1%                                                                            |                                                                                                                               |

Allo, allogeneic HSCT; auto, autologous HSCT; GVHD, graft-versus-host disease; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation; IS, immunosuppressants; MV, mechanical ventilation.

## COVID-19 in Hematopoietic Stem-Cell Recipients



# Vaccination de l'immunodéprimé

Articles

## Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study



Leticia Monin\*, Adam G Laing\*, Miguel Muñoz-Ruiz\*, Duncan R McKenzie\*, Irene del Molino del Barrio\*, Thanussuyah Alaguthurai\*, Clara Domingo-Vila, Thomas S Hayday, Carl Graham, Jeffrey Seow, Sultan Abdul-Jawad, Shraddha Kamdar, Elizabeth Harvey-Jones, Rosalind Graham, Jack Cooper, Muhammad Khan, Jennifer Vidler, Helen Kakkassery, Shubhankar Sinha, Richard Davis, Liane Dupont, Isaac Francos Quijorna, Charlotte O'Brien-Gore, Puay Ling Lee, Josephine Eum, Maria Conde Poole, Magdalene Joseph, Daniel Davies, Yin Wu, Angela Swampillai, Bernard V North, Ana Montes, Mark Harries, Anne Rigg, James Spicer, Michael H Malim, Paul Fields, Piers Patten, Francesca Di Rosa, Sophie Papa, Timothy Tree, Katie J Doores, Adrian C Hayday\*†, Sheeba Irshad\*†



### Summary

**Background** The efficacy and safety profiles of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with cancer is unknown. We aimed to assess the safety and immunogenicity of the BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) vaccine in patients with cancer.

*Lancet Oncol* 2021; 22: 765–78

Published Online

April 27, 2021

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00161-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00161-1)

# Méthodologie

Cette étude présente des données sur l'innocuité et l'efficacité immunitaire du vaccin BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) chez 54 témoins sains et 151 patients pour la plupart âgés atteints de tumeurs malignes solides et hématologiques, respectivement, et compare les résultats des patients ayant reçu un rappel de BNT162b2 à 3 semaines par rapport à ceux qui ne l'étaient pas. L'efficacité immunitaire a été mesurée par la séroconversion des anticorps, les réponses des lymphocytes T et la neutralisation de la souche SARS-CoV-2 Wuhan et d'un variant préoccupant (COV) (B.1.1.7). Nous avons également recueilli des données sur l'innocuité du vaccin NT162b2 jusqu'à 5 semaines après la première dose.

# Résultats

Le vaccin a été largement bien toléré. Cependant, contrairement à ses très hautes performances chez les témoins sains (efficacité > 90%), l'efficacité immunitaire d'un inoculum unique chez les patients cancéreux solides était étonnamment faible (inférieure à 40%) et très faible chez les patients atteints d'un cancer hématologique (inférieure à 15%). Il convient de noter que l'efficacité chez les patients atteints de cancer solide a été **considérablement et rapidement augmentée avec la deuxième dose à 21 jours** (95% dans les 2 semaines suivant le rappel). Trop peu de patients atteints d'un cancer hématologique ont eu un rappel pour que des conclusions claires puissent être tirées.



## Importante remarque

Il faut être bien conscient que l'épidémie évolue avec l'apparition de variants dont les plus récents ne sont pas pris en compte dans ces études.

# Variant omicron

## Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study



*David J Pinato, Juan Aguilar-Company, Daniela Ferrante, Georgina Hanbury, Mark Bower, Ramon Salazar, Oriol Mirallas, Anna Sureda, Andrea Plaja, Marc Cucurull, Ricard Mesia, Sarah Townsend, Amanda Jackson, Alessia Dalla Pria, Thomas Newsom-Davis, Jasmine Handford, Ailsa Sita-Lumsden, Eleanor Apthorp, Bruno Vincenzi, Alexia Bertuzzi, Joan Brunet, Matteo Lambertini, Clara Maluquer, Paolo Pedrazzoli, Federica Biello, Alasdair Sinclair, Samira Bawany, Saira Khaliq, Sabrina Rossi, Lucy Rogers, Cian Murphy, Katherine Belessiotis, M Carmen Carmona-García, Rachel Sharkey, David García-Illescas, Gianpiero Rizzo, Marta Perachino, Nadia Saoudi-Gonzalez, Kris Doonga, Laura Fox, Elisa Roldán, Gianluca Gaidano, Isabel Ruiz-Camps, Riccardo Bruna, Andrea Patriarca, Clara Martinez-Vila, Luca Cantini, Alberto Zambelli, Raffaele Giusti, Francesca Mazzoni, Enrico Caliman, Armando Santoro, Federica Grosso, Alessandro Parisi, Paola Queirolo, Avinash Aujayeb, Lorenza Rimassa, Aleix Prat, Marco Tucci, Michela Libertini, Salvatore Grisanti, Uma Mukherjee, Nikolaos Diamantis, Vittorio Fusco, Daniele Generali, Salvatore Provenzano, Alessandra Gennari, Josep Tabernero, Alessio Cortellini, on behalf of the OnCovid study group*

### Summary

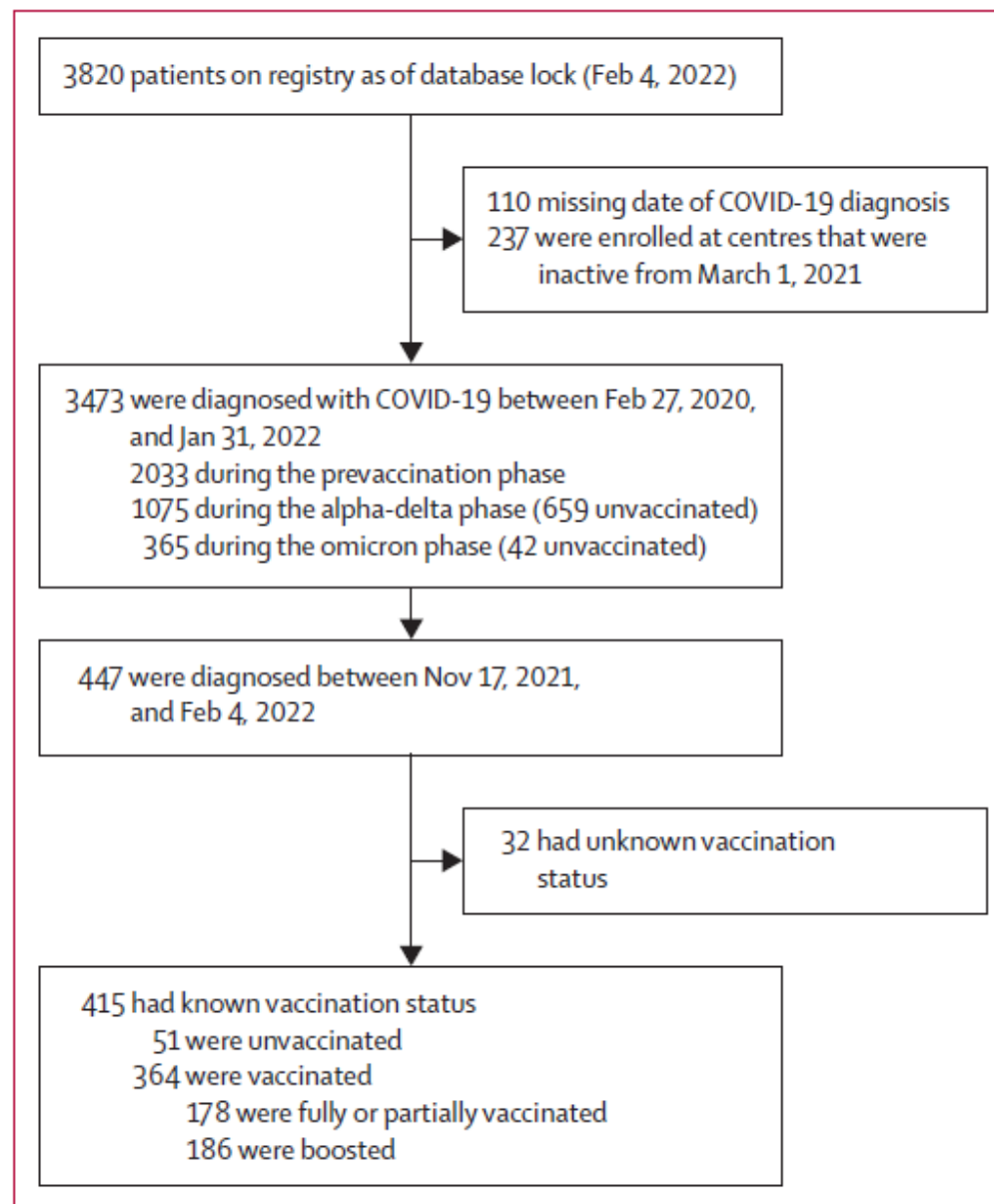
**Background** The omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2 is highly transmissible and escapes vaccine-induced immunity. We aimed to describe outcomes due to COVID-19 during the omicron outbreak compared with the prevaccination period and alpha (B.1.1.7) and delta (B.1.617.2) waves in patients with cancer in Europe.

*Lancet Oncol* 2022; 23: 865–75

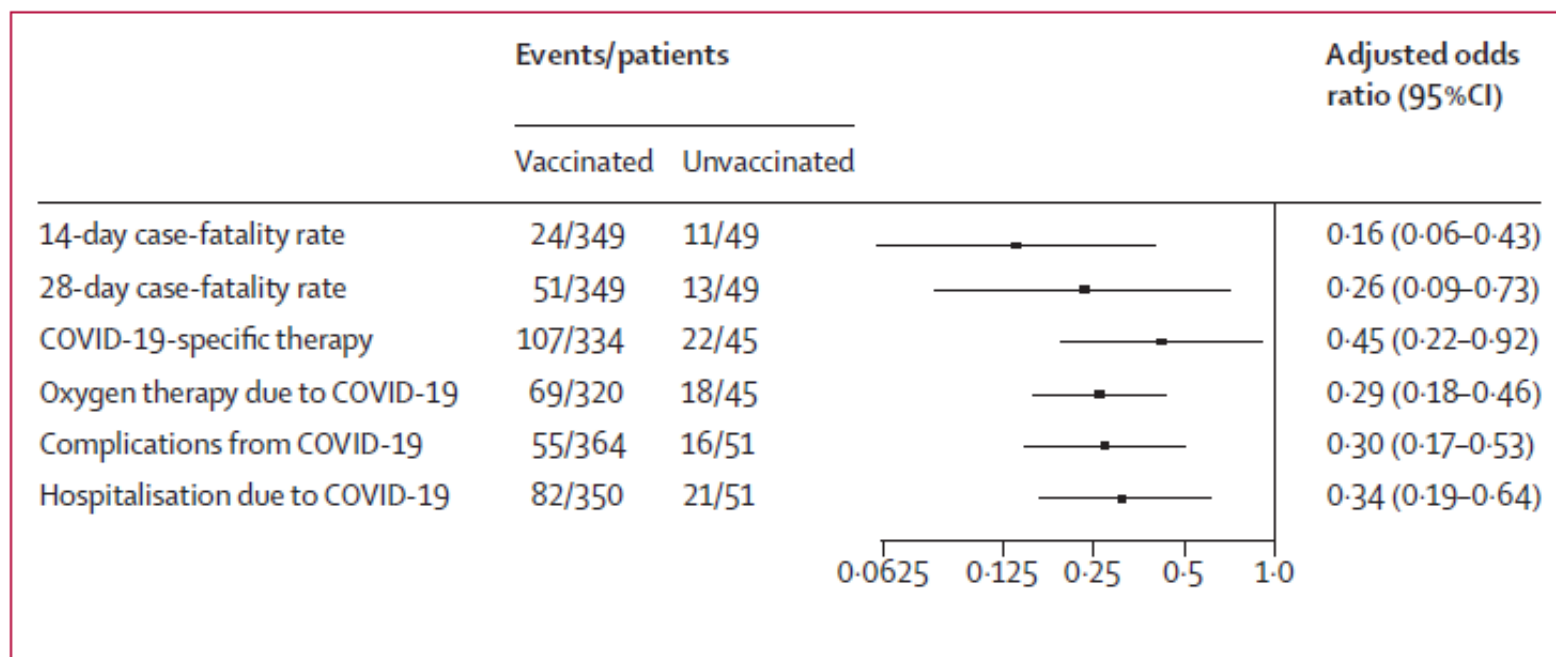
Published Online

June 2, 2022

<https://doi.org/10.1016/>



**Figure 1: Study flow diagram**



**Figure 3: Adjusted odds ratios of COVID-19 outcomes in vaccinated and unvaccinated individuals**

Vaccination status included all patients who received at least one dose of a SARS-CoV-2 vaccine. The reported adjusted odds ratio and 95% CIs are corrected according to the clustered-robust standard error adjustment for participating centres. The following covariates were included in each model: country (UK vs Spain vs Italy), sex (male vs female), age ( $\geq 65$  vs  $< 65$  years), number of comorbidities ( $\geq 2$  vs 0–1), tumour status at COVID-19 (non-active vs active disease), tumour stage at COVID-19 (advanced vs non-advanced vs unknown), and receipt of systemic anticancer therapy at COVID-19 (yes vs no vs unknown).

Traitement : règles belges

# Antiviraux

- Remdesivir
- Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid®)

En Belgique : proposés aux **patients sévèrement immunodéprimés**,  
à haut risque d'évolution vers une maladie sévère

| Clinical category                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Supportive Care                                   | Additional therapy<br>(Strength of recommendation - GRADE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prophylaxis against COVID-19</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Preventive treatment in adjunction to vaccination | Evusheld® (or any other mAB) <b>is no longer recommended</b> in severely immunocompromised patients because of <i>in-vitro</i> inefficacy against the currently circulating variants, (conditional recommendation, low quality of evidence in this patient population).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Confirmed mild or moderate COVID-19</b><br>➤ <b>Mild disease:</b> symptoms of COVID-19 without lower respiratory tract involvement such as dyspnea or abnormal chest imaging<br><br>➤ <b>Moderate disease:</b> clinical or radiological evidence of lower respiratory tract disease and SpO2 ≥94% or does not require supplemental oxygen | Symptomatic treatment                             | <p><b>mABs should currently not be administered for therapeutic use</b> because in-vitro data shows inefficacy against current circulating Omicron variants.</p> <p>Antivirals should be proposed to <b>severely immunocompromised patients</b>, as they are at high risk of progressing to severe disease. They should be proposed <b>AS EARLY AS POSSIBLE</b> (targeting &lt; 5 days) from start of symptoms, in the following order:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, oral), for 5 days</b>, after careful evaluation of drug-drug interactions (conditional recommendation, low quality of evidence)</li> <li>• <b>Remdesivir (Veklury®, IV) for 3 days</b> (conditional recommendation, low quality of evidence)</li> <li>• <b>Molnupiravir (Lagevrio®) is no longer recommended nor available.</b></li> </ul> <p>The safety and efficacy of these treatments have hardly been evaluated in immunocompromised patients.</p> |

La sécurité et l'efficacité de ces traitements n'ont guère été évaluées chez les patients immunodéprimés.

---

**Protracted COVID-19, mainly among lymphocyte B-cell depleted patients**

- **Prolonged viral shedding for weeks to months**
- **Ongoing symptoms of COVID-19, including progressive or relapsing hypoxemic pneumonia**

**Optimal supportive care in hospital WARD (or ICU)**

**Lack of evidence to support the use of a specific agent in this population so far.**

**Limited available evidence is reported in specific sections (IVIG and convalescent plasma).**



# Règles d'isolement (Be)

| Fin de l'isolement                                                                                                                             | Pour qui ?              | Remarques                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isolement <b>non obligatoire</b>                                                                                                               | Population générale     |                                                                                                                |
| 5 à 7 jours + 3 jours de précaution avec port de masque, notamment pour les activités de groupe et les repas avec d'autres personnes fragiles. | Résidents MRS           | A discuter par le médecin coordinateur, avec le soutien de l'équipe soignante du centre de soins résidentiels. |
| 10 jours.                                                                                                                                      | Hôpital                 |                                                                                                                |
| 21 jours + test négatif.                                                                                                                       | Soins intensifs         |                                                                                                                |
| 21 jours + test négatif.                                                                                                                       | Gravement immunodéprimé |                                                                                                                |