

Cet outil clinique s'adresse principalement aux cliniciens. Il est fourni à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du clinicien qui exerce les activités qui lui sont réservées par la loi ou par un règlement. Le contenu repose sur une revue rapide en continu de la littérature scientifique disponible au moment de sa réalisation et il est soutenu par le savoir et l'expérience de cliniciens québécois qui ont contribué à sa réalisation. L'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cet outil qui se veut complémentaire aux autres documents de l'INESSS. Pour plus de détails, consulter inesss.qc.ca/COVID-19.

PRÉSENTATION CLINIQUE

- Pour une liste de symptômes et signes de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), consulter le tableau disponible [ici](#).
- Les formes sévères de la maladie comprennent une pneumonie virale qui peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), puis vers des complications associées à de hauts niveaux de cytokines pro-inflammatoires.

ÉCHELLE DE PROGRESSION CLINIQUE

ÉCHELLE ORDINALE DE L'OMS ¹	Catégorisation	
	Stade	Échelon
1. En communauté, asymptomatique, ARN viral détecté 2. En communauté, symptomatique, sans besoin d'assistance 3. En communauté, symptomatique, besoin d'assistance 4. Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation ² 5. Hospitalisé, état nécessitant une oxygénation par masque ou lunette nasale (O ₂ +)	Léger	1, 2 ou 3
6. Hospitalisé, état nécessitant une oxygénation nasale à haut débit OU une ventilation mécanique non invasive (O ₂ ++) 7. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO ₂ /FiO ₂ ≥ 150 OU SpO ₂ /FiO ₂ ≥ 200 [O ₂ +++]) ET une intubation	Modéré	4 ou 5
8. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO ₂ /FiO ₂ < 150 OU SpO ₂ /FiO ₂ < 200 [O ₂ +++]) OU un vasopresseur 9. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO ₂ /FiO ₂ < 150 [O ₂ +++]) ET un vasopresseur OU une dialyse OU ECMO 10. Mort	De sévère à critique	6, 7, 8, ou 9

1. WHO Working Group. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20(8):e192-e7.

2. Si le sujet est hospitalisé uniquement pour un isolement (sans besoin d'oxygénation ou de soins médicaux), le classer comme sujet en communauté.

Acronyme et symboles : pO₂ : pression partielle en oxygène; FiO₂ : fraction inspirée en oxygène; SpO₂ : saturation pulsée en oxygène; ECMO : oxygénation extracorporelle par membrane

INHIBITEURS DE JAK

- Les inhibiteurs de *janus kinases* (JAK) sont des molécules capables d'inhiber une ou plusieurs enzymes de la famille des JAK, soit JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2.
- En raison de leur association aux récepteurs de plusieurs cytokines et leur implication dans la phosphorylation des protéines STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), les JAK jouent un rôle clé dans la voie de signalisation JAK-STAT dont l'activation mène notamment à l'expression génique de marqueurs de l'inflammation.
- Les résultats de plusieurs études ont montré que les patients qui ont développé une forme sévère ou critique de la COVID-19 présentaient des taux plus élevés de plusieurs cytokines dont l'expression est régulée par les JAK (c.-à-d. IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, TNF-α, ou IFNγ) que ceux des patients qui avaient une forme modérée. Il existe une association significative entre des taux élevés de ces cytokines inflammatoires et des issues cliniques défavorables comme l'admission aux soins intensifs, le SDRA et le décès.

ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES AU TRAITEMENT

- ➔ Pour les analyses de laboratoire pertinentes dans le contexte de la COVID-19 chez les adultes, consulter le tableau disponible [ici](#).

ANALYSES DE LABORATOIRE AVANT ET APRÈS L'AMORCE DU TRAITEMENT AVEC DU BARICITINIB

Analyse	Avant l'amorce	Après l'amorce
Protéine C réactive (PCR)	√	PRN ¹
Bilan hépatique	√	PRN ¹
Clairance de la créatinine (calcul du débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe])	√	PRN ¹
Formule sanguine complète (FSC)	√	PRN ¹

1. À moins que l'état de la personne ne l'exige, il est préférable de limiter la fréquence de certaines analyses normalement demandées et d'amalgamer les prises de sang pour diminuer le risque d'exposition des professionnels qui font les prélèvements et rationaliser l'utilisation des équipements de protection individuelle et du matériel médical.

POSITIONS

- ➔ Selon l'état actuel des connaissances (résumé en annexe I et II),
- L'usage du baricitinib permettrait de réduire la mortalité chez les personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 sous oxygénothérapie non invasive² et en présence d'une inflammation systémique caractérisée par une élévation au-dessus de la limite supérieure normale, selon les normes locales, d'au moins un des marqueurs suivants: PCR, ferritine, D-dimères, à l'amorce du traitement (étude COV-BARRIER).
 - L'effet du baricitinib sur la mortalité est indépendant de la présence de corticostéroïdes systémiques parmi les standards de soins
- ➔ Un traitement avec un corticostéroïde systémique devrait être amorcé chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, une oxygénation à haut débit, une ventilation mécanique invasive ou non invasive, une ECMO ou l'usage d'un vasopresseur ou d'un inotrope. Pour les recommandations sur l'usage des corticostéroïdes systémiques, [consulter l'outil clinique correspondant](#).
- ➔ Un traitement avec du tocilizumab ou du sarilumab devrait être amorcé chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, une oxygénation à haut débit, une ventilation mécanique invasive ou non invasive, une ECMO ou l'usage d'un vasopresseur ou d'un inotrope. Pour les recommandations sur l'usage du tocilizumab ou du sarilumab, [consulter l'outil clinique correspondant](#).

⚠ Considérant le risque de pénurie, l'usage de baricitinib est l'option alternative à privilégier en cas d'indisponibilité de tocilizumab ou de sarilumab.

- ➔ D'autres médicaments aux propriétés immunomodulatrices (p. ex. biothérapies contre la voie de l'IL-1 ou contre le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages [GM-CSF]) sont actuellement à l'étude. Pour connaître l'état actuel des connaissances scientifiques sur différents médicaments à visée thérapeutique, consulter inss.qc.ca/COVID-19.

CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES

Compte tenu du manque de données cliniques disponibles, des incertitudes scientifiques demeurent concernant :

- les personnes de moins de 18 ans et les femmes enceintes
- les avantages cliniques des autres inhibiteurs de JAK (p.ex. ruxolitinib, tofacitinib, nezulcinitinib)

Compte tenu du niveau de preuve d'efficacité, le baricitinib devrait être administré en deuxième intention, en cas d'indisponibilité du tocilizumab ou du sarilumab.

L'utilisation concomitante du baricitinib avec du tocilizumab ou du sarilumab n'est pas recommandée en raison du risque accru d'effets indésirables tel qu'une infection opportuniste.

Indépendamment des risques de pénurie, la participation aux efforts de recherche demeure importante et devrait être privilégiée si le contexte le permet, notamment dans les milieux académiques. L'acquisition et la consolidation des savoirs sont déterminantes pour identifier et positionner les thérapies à valeur ajoutée dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19.

2. Oxygénation à faible débit, oxygénation à haut débit, ventilation non invasive

STADE	Léger		Modéré		Sévère à critique	
			O ₂ +	O ₂ ++	O ₂ +++	
Échelon à l'amorce du traitement avec baricitinib	1-2-3		4	5	6	7-8-9
Adultes			 En ajout à la dexaméthasone, si inflammation systémique et si tocilizumab ou sarilumab non disponible	 En ajout à la dexaméthasone, si inflammation systémique et si tocilizumab ou sarilumab non disponible		
< 18 ans						
Grossesse						



Devrait être amorcé pour cette population **en combinaison avec des standards de soins comprenant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent, en présence d'une inflammation systémique (p.ex. PCR ≥ 75 mg/L) ET en cas d'indisponibilité du tocilizumab ou du sarilumab**, à moins d'une contre-indication. Selon l'état actuel des connaissances : avantage clinique la mortalité; faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs. Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du baricitinib : modéré.



Usage non conseillé pour cette population en raison de la plausibilité biologique moindre, de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels selon le stade de l'infection, des risques qui pourraient surpasser les avantages ou parce que d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses. Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du baricitinib : insuffisant



Populations majoritairement exclues des études. Le traitement pourrait être considéré au cas par cas dans des situations exceptionnelles pour ces populations si les avantages surpassaient les risques. Un enrôlement dans un protocole de recherche demeure toutefois une option possible. Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs de JAK dans le contexte de la COVID-19 : insuffisant.

Symboles et acronymes : O₂+ : oxygénation par masque ou lunette nasale; O₂++ : oxygénation nasale à haut débit OU ventilation mécanique non invasive; O₂+++ : oxygénation par ventilation mécanique invasive ou ECMO

MODALITÉS D'USAGE

ADULTE

MÉDICAMENT	POSOLOGIE	DURÉE DU TRAITEMENT
Baricitinib ¹	4 mg DIE PO (ou écrasé pour sonde nasogastrique²)	14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital
	Pour les patients avec un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73m² 2 mg DIE PO (ou écrasé pour sonde nasogastrique²)	

1. Usage hors indication.

2. La monographie étatsunienne mentionne que les comprimés peuvent être déposés dans un contenant d'environ 30 ml d'eau à température ambiante sous agitation douce pour dissolution. Une fois les comprimés suffisamment dissous pour passer à travers l'embout d'une seringue, le contenu peut être récupéré dans une seringue appropriée, puis administré immédiatement par la sonde naso-gastrique. Le récipient initial devrait ensuite être rincé avec au moins 15 ml d'eau à température ambiante, puis le contenu prélevé dans la seringue et administré immédiatement par la sonde naso-gastrique.

Pour un usage exceptionnel chez un enfant, se référer à un spécialiste en immunologie pédiatrique et/ou un pharmacien spécialisé en pédiatrie.

Pour un usage exceptionnel chez la femme enceinte, se référer à un spécialiste en médecine materno-foetale.

INFORMATION SUR LE BARICITINIB

Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">• Antécédent d'allergie à l'un des constituants de la formule• Infection évolutive• ALT ou AST > à cinq fois la limite normale supérieure• Neutropénie < 1 000 cellules/ uL• Lymphopénie < 200 cellules/ uL• Taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) < 30 ml/min/1,73m²
Précautions	<ul style="list-style-type: none">• Symptômes et signes ou suspicion de thrombose• Perforations gastro-intestinales• Augmentation du taux d'ALT ou d'AST avec suspicion de lésion hépatique lié au traitement• Taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) ≥ 30 à < 60 ml/min/1,73m²• Taux d'hémoglobine < 80 g/L
Effets indésirables les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none">• Infections secondaires• Complications thromboemboliques• Élévation des transaminases hépatiques• Neutropénie• Thrombopénie
Interactions médicamenteuses (liste non exhaustive)	<ul style="list-style-type: none">• Inhibiteurs puissants d'OAT3, immunosuppresseurs puissants, autres inhibiteurs des JAK et ARMM biologiques

CRITÈRES D'ARRÊT

- ➔ Le traitement avec du baricitinib devrait être interrompu dans les situations suivantes :
 - En présence d'une infection secondaire grave ou d'apparition de manifestations cliniques évocatrices de complication thromboembolique.
 - Si FSC, eGFR, ALT ou AST atteignent des seuils où le baricitinib est contre-indiqué.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2021;

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *medRxiv* 2021:2021.10.11.21263897.

Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;

FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF BARICITINIB [site Web]. 2021. Disponible à : [https://www.fda.gov/media/143823/download#:~:text=The%20U.S.%20Food%20and%20Drug%20Administration%20\(FDA\)%20has%20issued%20an,oxygen%2C%20non%2Dinvasive%20or%20invasive](https://www.fda.gov/media/143823/download#:~:text=The%20U.S.%20Food%20and%20Drug%20Administration%20(FDA)%20has%20issued%20an,oxygen%2C%20non%2Dinvasive%20or%20invasive) (consulté le 17 décembre 2021).

NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 17 décembre 2021).

National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2021. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L00Pkj> (consulté le 17 décembre 2021).

IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 17 décembre 2021).

BCCDC. Clinical Reference Group Recommendations: Therapies for COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 17 décembre 2021).

Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique : 2021. Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 17 décembre 2021).

QUE DISENT LES DONNÉES SCIENTIFIQUES À CE JOUR CHEZ LA POPULATION HOSPITALISÉE AUX ÉCHELONS 4 À 6 EN RAISON DE LA COVID-19 (17 DÉCEMBRE 2021)

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION INCLUSE DANS L'ESSAI COMPARATIF À RÉPARTITION ALÉATOIRE

- ➔ Infectée avec le virus SRAS-CoV-2 d'origine (ou le variant alpha qui circulait au moment du recrutement dans cet essai clinique) – confirmation par RT-PCR
- ➔ Non vaccinée
- ➔ Hospitalisée sans oxygénothérapie, sous oxygène à faible débit ou à haut débit (échelons 4-5-6)
- ➔ Au moins un marqueur inflammatoire dont le niveau est supérieur à la limite normale supérieure locale (protéine C réactive, ferritine, D-dimères, lactate déshydrogénase)
- ➔ Intervention :
 - Baricitinib 4 mg DIE PO (ou écrasé pour sonde naso-gastrique) pendant 14 jours contre placebo (ou jusqu'à la sortie de l'hôpital)
- ➔ Caractéristiques des participants inclus
 - Âge moyen 57,8 ans (+/- 14,3 ans) ; échelon 4 = 12,3 % ; échelon 5 = 63,4 % ; échelon 6 = 24,4 % ; corticostéroïdes dans les standards de soins = 79 %.

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS

COV-BARRIER N = 1 525

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL



ou



Taux des **recours à une oxygénation à haut débit, une ventilation mécanique non invasive ou invasive, ou décès toutes causes (au jour 28)** comparables entre les groupes baricitinib et placebo (27,8 % contre 30,5 %).

CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE



Réduction du risque instantané ajusté des **décès toutes causes (au jour 28)** de 43 % avec une réduction qui pourrait se situer entre 22 % et 59 % selon l'intervalle de confiance (IC) à 95 %, $p=0,0018$.

Réduction du risque absolu : 5 %

Nombre de sujets à traiter pour prévenir un décès (au jour 28) de plus que le groupe placebo : 20 (IC95% : 15-46) (risque de base = 13 %)

INNOCUITÉ CHEZ LA POPULATION ÉTUDIÉE


Profil sécuritaire : Infections secondaires possibles

[Retour](#)

QUE DISENT LES DONNÉES SCIENTIFIQUES À CE JOUR CHEZ LA POPULATION HOSPITALISÉE AUX ÉCHELONS 7 ET + EN RAISON DE LA COVID-19 (17 DÉCEMBRE 2021)

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION INCLUSE DANS L'ESSAI COMPARATIF À RÉPARTITION ALÉATOIRE

- ➔ Infectée avec le virus SRAS-CoV-2 d'origine (ou le variant alpha qui circulait au moment du recrutement dans cet essai clinique) – confirmation par RT-PCR
- ➔ Non vaccinée
- ➔ Hospitalisée sous ventilation mécanique invasive ou ECMO à l'amorce du traitement (échelons 7 et +)
- ➔ Au moins un marqueur inflammatoire dont le niveau est supérieur à la limite normale supérieure locale (protéine C réactive, ferritine, D-dimères, lactate déshydrogénase)
- ➔ Interventions
 - Baricitinib 4 mg DIE écrasé pour usage par sonde naso-gastrique pendant 14 jours contre placebo (ou jusqu'à la sortie de l'hôpital)
- ➔ Caractéristiques des participants inclus
 - Âge moyen 58,6 ans (+/- 13,8 ans) ; ventilation mécanique invasive = 96 % ; ECMO = 4 % ; corticostéroïdes dans les standards de soins = 86,1 %.

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	ADDENDUM À COV-BARRIER N = 101
CRITÈRE DE JUGEMENT EXPLORATOIRE	
	<p>Réduction du risque instantané ajusté de 46 % des décès (au jour 28) avec une réduction qui pourrait se situer entre 4 % et 69 % selon l'intervalle de confiance (IC) à 95 %, p=0,03.</p> <p>Réduction du risque absolu : 19 %</p> <p>Réduction du risque instantané ajusté de 44 % des décès (au jour 60) avec une réduction qui pourrait se situer entre 3 % et 67 % selon l'intervalle de confiance (IC) à 95 %, p=0,0027.</p> <p>Réduction du risque absolu : 17 %</p>

INNOCUITÉ CHEZ LA POPULATION ÉTUDIÉE

Profil sécuritaire : Infections secondaires possibles

[Retour](#)