

GUIDES ET
NORMES

COVID-19 : usage optimal des
traitements pharmacologiques

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)
Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



COVID-19 : usage optimal des traitements pharmacologiques

Rédaction

Benoît Laffont

Collaboration

Caroline Poisson

Delphine Rochefort

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Direction

Catherine Truchon

Ann Lévesque

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteur principal

Benoit Laffont, Ph. D.

Collaboratrices internes

Caroline Poisson, Ph. D.

Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardiff, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directeur ou directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M.Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I., Ph. D.

Bin Chen, techn. docum.

Bureau des données clinico-administratives

Mike Benigeri, Ph. D.

Jean-Luc Kaboré, Ph. D.

Bureau – Méthodologies et éthique

Esther McSween-Cadieux, Ph. D.

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-98474-0 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 : usage optimal des traitements pharmacologiques. Rapport en soutien rédigé par Benoit Laffont. Québec, Qc : INESSS; 2024. 91 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité d'experts sont :

D^{re} Cybèle Bergeron, pédiatre-infectiologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

M. Jean-Philippe Boucher, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix, CIUSSS de la Mauricie et du Centre-du-Québec, Drummondville

D^r Alexandre Boudreault, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

D^r Marc Brosseau, pneumologue-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

D^r Hugo Chapdelaine, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal

M^{me} Geneviève Charbonneau, pharmacienne, Pharmacies Geneviève Charbonneau, Mirabel et Saint-Joseph-du-Lac

D^{re} Marie-Danielle Dionne, obstétricienne et gynécologue, CHUM, Montréal

D^r Jeannot Dumaresq, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis

D^{re} Me-Linh Luong, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal

D^r Jesse Papenburg, spécialiste en infectiologie pédiatrique et microbiologiste médical Hôpital de Montréal pour enfants, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Catherine Savard, médecin de famille, professeure adjointe au Département de médecine de famille et d'urgence, Université de Sherbrooke, GMF-U de Chicoutimi et URFI Jonquière, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

M^{me} Stéphanie Tremblay, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal

D^r Laurent Vanier, médecin de famille-urgentologue, hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park

Lectrice et lecteurs externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

M^{me} Alexandra Covrig, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis

D^r Philippe Jutras, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS du Bas-Saint-Laurent, Rimouski

D^r François Ménard, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Chicoutimi

Futurs utilisateurs et futures utilisatrices

M^{me} Marie-Chantale Bouwmeester, pharmacienne propriétaire, pharmacie Familiprix M.C. Bouwmeester & G. Charbonneau, Saint-Eustache

D^r Alexandre Faguy, urgentologue, Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil

M^{me} Marie-Eve Jacques, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne, IPSPL, GMF des Sources, CIUSSS-CHUS

M^{me} Estelle Rancourt, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne, IPSPL, Chaudière-Appalaches, GMF Nouvelle-Beauce

Autres contributions

L'institut tient à remercier tous les futurs utilisateurs consultés qui ont participé à l'évaluation de l'applicabilité et de la convivialité du guide d'usage optimal.

L'institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué aux travaux de l'INESSS sur la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) entre 2020 et 2023 :

M^{me} Mélanie Gilbert, pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie–CHUS, Sherbrooke

D^r Charles-Langis Francoeur, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec

D^r Elie Haddad, immunologue, CHU Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal

M. Christopher Marquis, pharmacien, CHU Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal

D^r Alexis Turgeon, interniste-intensiviste, CHUQ – Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale

L'institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

Déclaration d'intérêts

L'auteur de ce rapport et du guide d'usage optimal (GUO) déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du comité consultatif ou les lectrices et lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r Alexandre Boudreault : présentation d'une conférence sur les traitements de la COVID-19 en juin 2022 avec des honoraires de la compagnie GlaxoSmithKline. Présentation de conférences sur les traitements de la COVID-19 au CHU de Québec. Président du comité des traitements de la COVID-19 au CHU de Québec.

D^r Marc Brosseau : investigateur principal local pour le projet TILIA (usage de tozorakimab pour les patients hospitalisés avec une insuffisance respiratoire d'étiologie virale) de la compagnie AstraZeneca (financement de recherche privé versé en entièreté au Centre de recherche de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont).

D^r Hugo Chapdelaine : participation à des conseils consultatifs organisés par CSL-Behring, Takeda, Novartis, AstraZeneca (Alexion) et Pharming. Participation à des recherches avec Sanofi, Novartis, Roche, Merck, AstraZeneca (Alexion), Sobi, CSL-Behring, Takeda, Pharvaris, Kalvista, dont les suivantes sont en lien avec la COVID-19 : Sanofi (Sarilumab 2021), Roche (Tocilizumab 2021), Novartis (Ruxolitinib 2021), Merck (Molnupiravir 2021). Membre du conseil d'administration du Réseau canadien d'angioœdème héréditaire. Membre du conseil médical d'ImmUnity Canada, de l'Association des patients immunodéficients du Québec (APIQ) et d'Angioœdème Québec.

M^{me} Geneviève Charbonneau : détentrice d'actions dans une compagnie pharmaceutique qui travaille au développement d'un traitement de la COVID-19, la compagnie Immunoprecise Antibodies, basée aux États-Unis. Siège au comité consultatif d'ACCESSA, un gestionnaire de PSP qui a contribué à la collecte d'information en lien avec le Paxlovid et qui a été remise à l'INESSS lors de son évaluation à des fins de remboursement. Siège au CA d'ACCESSA, une filiale de l'AQPP. Siège au CA de l'AQPP. Siège au comité de négociation de l'AQPP qui négocie, notamment, les honoraires de distribution des médicaments et des actes professionnels des pharmaciens propriétaires. Siège au CRSP des Laurentides. Siège au CA de la fondation Autisme Laurentides.

D^{re} Me-Linh Luong : consultante pour Takeda et Merck.

D^r Jesse Papenburg : membre du Comité consultatif national de l'immunisation depuis 2019. Membre du Comité sur l'immunisation du Québec depuis 2022.

M^{me} Stéphanie Tremblay : participation à certaines activités de gouvernance dans le cadre de son emploi en centre hospitalier (comité de pharmacologie, comité de revue de l'utilisation des antimicrobiens).

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Ses conclusions et ses recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	VII
SIGLES ET ACRONYMES	XII
INTRODUCTION.....	1
1 CADRE D'ÉVALUATION, MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS....	4
1.1 Cadre d'évaluation.....	5
1.2 Méthodologie sommaire.....	5
1.2.1 Questions d'évaluation	5
1.3 Description des documents retenus	8
2 ARGUMENTAIRES, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS	10
2.1 Mises à jour et nouveautés	10
2.2 Généralités.....	11
2.2.1 Étiologie.....	11
2.2.2 Maladie à coronavirus 2019	12
2.2.3 Épidémiologie	13
2.2.4 Évolution des variants	14
2.2.5 Facteurs de risque de la COVID-19 sévère.....	15
2.2.6 Effet protecteur de la vaccination.....	19
2.2.7 Fardeau associé aux hospitalisations attribuables à la COVID-19 depuis la circulation prédominante du variant Omicron	21
2.3 Appréciation de la condition de santé.....	23
2.3.1 Symptomatologie et sévérité de la maladie.....	23
2.3.2 Conditions de santé à exclure	24
2.4 Examens paracliniques.....	27
2.4.1 Analyses de biologie médicale	27
2.4.2 Imagerie médicale.....	27
2.4.3 Oxymètre	28
2.5 Principes de traitement	29
2.5.1 Traitement des personnes atteintes de la COVID-19 légère, non hospitalisées ou hospitalisées pour une autre raison	29
2.5.2 Traitement des personnes hospitalisées atteintes de la COVID-19 de modérée à critique	41
2.5.3 Coût des traitements	60
2.6 Le suivi.....	60
2.7 Consultation en médecine spécialisée	61
FORCES ET LIMITES DES TRAVAUX	63
CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX.....	65

MISE À JOUR.....	67
RÉFÉRENCES.....	68
ANNEXE I.....	78
Méthodologie détaillée.....	78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Modifications à l'issue des travaux de 2024	10
Tableau 2	Coût des traitements pour les personnes atteintes de la COVID-19	60
Tableau I-1	Sources d'information pour chacune des questions d'évaluation.....	78
Tableau I-2	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations (dimension clinique).....	81

RÉSUMÉ

Introduction

Au Québec, selon les plus récentes données publiées à l'hiver 2024, plus de 1,4 million de personnes ont contracté la maladie à coronavirus (COVID-19), dont plus de 20 000 en sont décédées. Contrairement à d'autres virus respiratoires, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 n'est pas, à ce jour, un virus saisonnier. D'ailleurs, des cas d'infection et d'hospitalisation associés à la COVID-19 perdurent tout au long de l'année. Mobilisé dès le début de la pandémie, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a réalisé, entre mars 2020 et février 2024, des travaux qui ont notamment permis l'élaboration de plusieurs outils cliniques, mis à jour en continu selon l'avancement des connaissances, sur des médicaments administrés pour le traitement pharmacologique de personnes atteintes de la COVID-19. Considérant la fin de la veille scientifique en continu sur les traitements de la COVID-19, la méthode de réponse rapide employée durant la pandémie et la multiplicité de ces outils cliniques, l'INESSS a pris la décision de mener des travaux, selon son processus scientifique usuel, afin de publier un guide d'usage optimal portant sur l'ensemble des traitements.

Méthodologie

Pour ces travaux, les questions d'évaluation ont été formulées de manière à couvrir les dimensions populationnelle, clinique et organisationnelle découlant de [l'Énoncé de principes et des fondements éthiques](#) de l'INESSS. En collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire), une recherche systématique de la littérature scientifique publiée entre mars 2020 et mars 2023 a été effectuée dans plus de trois bases de données bibliographiques. Une recherche manuelle de la littérature grise a également été réalisée au printemps 2023 en consultant, entre autres, les sites Web de sociétés savantes spécialisées en infectiologie, d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'autres organisations qui ont publié des recommandations sur la COVID-19 durant la pandémie. Une vigie informationnelle ciblée de cette littérature a été menée jusqu'en juillet 2024. Les revues rapides de la littérature scientifique sur l'efficacité et l'innocuité des différents traitements de la COVID-19, réalisées par l'INESSS entre 2020 et 2024, ont aussi été considérées. Pour la revue rapide des guides de pratique clinique, la sélection des documents, l'extraction de l'information et l'évaluation de la qualité méthodologique ont été menées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les monographies officielles des médicaments homologués par Santé Canada ont été consultées, tout comme les rapports de surveillance continue publiés par des agences gouvernementales. L'analyse et la synthèse des données et éléments contextuels recueillis ont été faites par un professionnel, puis validées par un second. Cette analyse a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres à la province, et sur la perspective des différentes parties prenantes consultées. Pour recueillir la perspective des parties

prenantes, un comité consultatif formé de cliniciens de différentes spécialités et expertises a été créé. La perspective d'experts et spécialistes qui ont collaboré avec l'INESSS durant les trois années de la pandémie (mars 2020 à mars 2023) a aussi été prise en considération. L'identification des repères cliniques clés et la formulation des recommandations ont été faites en collaboration avec les membres du comité consultatif, en se basant notamment sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve documentée. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que des futurs utilisateurs qui n'ont pas participé aux travaux.

Principaux constats

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information colligée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats et messages clés suivants ont été considérés comme porteurs pour soutenir l'harmonisation de la pratique clinique et mieux outiller les professionnels de la santé pour la prise en charge des personnes atteintes de la COVID-19 sous sa forme aigüe.

Savoir reconnaître le risque de complications de la COVID-19 pour une conduite thérapeutique optimisée

Au fil des vagues et des campagnes de vaccination, les caractéristiques des personnes les plus susceptibles de présenter des complications de la COVID-19 ont évolué. En effet, une immunité conférée par une infection antérieure et/ou la vaccination contre le SRAS-CoV-2 sont des facteurs qui contribuent à diminuer le risque de complication de la COVID-19, bien que, plus on s'éloigne de la dernière dose de vaccin, ou de la dernière infection, plus la protection s'estompe. En raison de l'importante proportion de personnes immunisées par la vaccination ou par des infections antérieures, la probabilité de développer des complications graves des suites de l'infection a grandement diminué dans la population depuis Omicron, et cette tendance se perpétue. Pour plusieurs, un simple traitement de soutien sera nécessaire, alors que pour d'autres, selon le niveau de risque de complications anticipé, un antiviral pourrait être administré.

Les personnes qui présentent le niveau de risque le plus élevé de complications sont celles atteintes d'immunosuppression sévère, et ce, quel que soit leur statut vaccinal ou leur historique d'infection. Par contre, la prise de certains médicaments ou biothérapies ciblant un composant du système immunitaire ou un médiateur de l'inflammation, certains immunomodulateurs ou thérapies immunosuppressives ou encore une corticothérapie considérée comme non immunosuppressive n'exposent pas nécessairement les personnes à un risque accru d'évolution défavorable de la COVID-19. L'âge est aussi un facteur de risque important indépendamment de la présence de comorbidités. De fait, la probabilité que l'infection évolue vers une COVID-19 sévère menant à l'hospitalisation est plus élevée à mesure que la personne, âgée de 60 ans et plus, avance en âge. Plusieurs autres conditions ou maladies concomitantes peuvent aussi augmenter le risque de complications comme le fait d'avoir une insuffisance rénale ou hépatique chronique, un diabète ou une maladie pulmonaire chronique. Par ailleurs, le

risque de développer des complications de la COVID-19 est d'autant plus grand que la personne présente plusieurs comorbidités, surtout si celles-ci ne sont pas contrôlées par la médication.

Il est rare qu'un enfant ou une personne enceinte soit à risque de complications de la COVID-19, particulièrement depuis Omicron et la vaccination. Un état de santé exposant l'enfant ou la personne enceinte à un risque significatif de complications peut mener à la prescription d'un traitement précoce sous les conseils d'un spécialiste en infectiologie pédiatrique ou en médecine materno-fœtale.

À chaque niveau de gravité ses traitements

En ambulatoire, ou en présence d'une personne hospitalisée pour une autre raison que la COVID-19, mais infectée par le SRAS-CoV-2, la décision de recourir ou non à un traitement précoce contre la COVID-19 repose essentiellement sur le risque de complications. Ainsi, afin de tendre vers un usage optimal des options de traitement pharmacologique, il est important de colliger de l'information sur le niveau de risque de complications associé aux personnes selon leur âge, leur immunité et leurs comorbidités. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a récemment proposé une stratification en fonction du niveau de risque d'hospitalisation des personnes selon laquelle les personnes à risque de modéré à élevé pourraient ou devraient, respectivement, recevoir un traitement précoce contre la COVID-19. Ainsi, lorsque les critères d'admissibilité à un traitement précoce sont remplis, le traitement de première intention est le nirmatrelvir/ritonavir. En présence d'une contre-indication ou d'une interaction médicamenteuse avec le ritonavir, le remdésivir constitue une option alternative .

Lorsque l'état de santé de la personne requiert une hospitalisation en raison de la COVID-19, il est important de bien déterminer l'échelon et le niveau de gravité de la maladie afin d'optimiser le gain clinique escompté par la prise des médicaments. À cet égard, l'échelle ordinale de l'OMS, associant un échelon à des besoins en assistance respiratoire ou cardiorespiratoire, est cliniquement pertinente, d'autant plus que toutes les études sur les traitements pharmacologiques sont basées sur celle-ci. Ainsi, les standards de soins diffèrent selon le niveau de gravité de la maladie et l'échelon auquel la personne hospitalisée en raison de la COVID-19 est catégorisée. Trois classes de médicaments sont comprises dans les standards de soins dans ce contexte : des antiviraux, des anticoagulants et des immunomodulateurs.

Basés sur un niveau de preuve scientifique élevé, les traitements standards pour les patients correspondant à l'échelon 4 de l'échelle de l'OMS, soit ceux hospitalisés sans oxygénothérapie, comprennent une dose thérapeutique d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) ou héparine non fractionnée (HNF), ou une dose thromboprophylactique en présence d'un risque de saignement majeur. Malgré un niveau de preuve scientifique faible que l'ajout du remdésivir diminue le risque de mortalité, il peut, selon le jugement clinique, s'ajouter aux anticoagulants à ce stade de la maladie.

À cet arsenal thérapeutique se greffent les corticostéroïdes systémiques, lorsque la personne hospitalisée reçoit de l'oxygène à faible débit, soit à l'échelon 5 de l'échelle de

l'OMS. Cet ajout repose sur un niveau de preuve scientifique élevé indiquant que la corticothérapie systémique diminue le risque de mortalité. En présence d'une inflammation systémique, la prise en charge pharmacologique s'intensifie avec l'ajout d'un inhibiteur du récepteur de l'IL-6, ou alternativement d'un inhibiteur des Janus kinases en cas d'indisponibilité ou de contre-indications, et ce, en se basant à nouveau sur un niveau de preuve scientifique élevé que ces médicaments diminuent le risque de mortalité dans ce contexte. Par ailleurs, en s'appuyant sur des niveaux de preuve scientifique élevés, les traitements standards chez les personnes hospitalisées avec une COVID-19 de sévère à critique correspondant aux échelons 6 et plus de l'échelle de l'OMS se composent de corticostéroïdes systémiques, d'un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 et d'une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF.

Un suivi centré sur la prévention des infections respiratoires futures

Bien que rare dans le contexte épidémiologique actuel, un suivi par le clinicien peut parfois être établi en présence d'un patient plus vulnérable, par exemple un patient immunosupprimé. Toutefois, il apparaît surtout important d'encourager la personne à se faire vacciner en prévention des infections respiratoires futures – p. ex. influenza, pneumocoque, SRAS-CoV-2.

Enjeux organisationnels soulevés dans les travaux

Puisque le programme fédéral d'acquisition en produits thérapeutiques pour traiter la COVID-19 est désormais terminé, et que la date de péremption de certains stocks actuels de la réserve provinciale est dépassée, des enjeux d'accès, particulièrement aux traitements précoces, pourraient être anticipés. Le nirmatrelvir/ritonavir est désormais inscrit aux listes des médicaments. Pour ce qui est du remdésivir, son évaluation à des fins d'inscription est en cours à la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'INESSS. La prescription de remdésivir en ambulatoire est par ailleurs très rare, voire inexistante. La trajectoire de soins est méconnue par plusieurs pharmaciens communautaires. Alors que le canal de communication via le Comité régional sur les services pharmaceutiques se veut le canal principal, les pharmaciens communautaires communiquent en général avec les centres hospitaliers de leur région et les pharmacies d'établissements pour de l'information complémentaire en appui à leur décision.

L'arrêt de la distribution gratuite de tests antigéniques de dépistage dans les pharmacies pour l'ensemble de la population, combiné à la méconnaissance du public d'un accès gratuit aux tests rapides, ou à un test RT-PCR, via les points de services locaux posent des enjeux, particulièrement pour les personnes à risque de complications. En effet, pour bénéficier des avantages associés à un traitement précoce, 5 à 7 jours doivent séparer la prise du médicament de l'apparition des premiers symptômes. À cela s'ajoute la méconnaissance de l'existence d'un traitement précoce par des personnes qui pourraient en bénéficier, et qui ne savent pas qu'elles devraient au moins consulter un clinicien en cas d'infection en raison de leur état de santé.

Recommandations et guide d'usage optimal

Au terme des travaux et de l'ensemble du processus itératif avec les membres du comité consultatif, où les données scientifiques, l'information et les recommandations tirées de la littérature examinée, les éléments contextuels et la perspective de différentes parties prenantes consultées ont été triangulés, les repères cliniques et les recommandations antérieures ont été soit reconduits, retirés ou modulés, et de la nouvelle information et des recommandations ont été ajoutées. Les nouveautés présentes au cœur de ce rapport ont aussi été intégrées dans le nouveau guide d'usage optimal qui remplace la série d'outils cliniques sur des traitements spécifiques réalisés durant la pandémie.

Conclusion

La COVID-19 a un impact substantiel sur l'utilisation des ressources, ce qui se traduit par des visites répétées dans les groupes de médecine familiale et à l'urgence par les personnes atteintes de la COVID-19 légère, ou encore par des séjours à l'hôpital voire aux soins intensifs dans les cas les plus graves. L'éducation à la prévention des infections respiratoires par la vaccination ainsi que les comportements à adopter pour prévenir la propagation du SRAS-CoV-2 ou des autres virus respiratoires sont capitaux. En plus de ces mesures, la prévention des complications liées à la COVID-19 chez des personnes présentant un risque de modéré à élevé d'hospitalisation, notamment par la prise d'un antiviral, ne peut qu'être positive pour le système de la santé, à condition qu'elle soit faite de façon sécuritaire. Sans se substituer au jugement clinique, les recommandations publiées dans le guide d'usage optimal devraient consolider les connaissances et soutenir les cliniciens dans la détermination des personnes qui présentent un risque significatif de complications de la COVID-19, en plus de promouvoir l'usage optimal des traitements. Le rehaussement et l'harmonisation de la pratique dépendront cependant :

- de la diffusion du guide d'usage optimal;
- de l'adhésion et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés;
- de l'application de conditions gagnantes au travail interprofessionnel dans les différents milieux de soins, notamment en première ligne.

Mise à jour

À moins que le contexte épidémiologique n'évolue défavorablement des suites de l'arrivée d'un nouveau variant plus virulent ou résistant aux actuels antiviraux, la pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication de ce guide, selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques et d'éventuels changements significatifs dans les documents contextuels complémentaires publiés, notamment, par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ou l'Institut national de santé publique du Québec

(INSPQ), ou par le réseau de la santé et des services sociaux ou encore selon l'inscription ou le retrait de médicaments aux listes.

SUMMARY

COVID-19: Optimal Use of Pharmacological Treatments

Introduction

In Quebec, according to the most recent data published in Winter 2024, more than 1.4 million people contracted coronavirus (COVID-19) disease, of whom more than 20,000 died. Unlike other respiratory viruses, severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 is not, to date, a seasonal virus. In fact, cases of infection and hospitalization associated with COVID-19 persist throughout the year. Between March 2020 and February 2024, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), which has been mobilized since the start of the pandemic, conducted work that led to the development of several clinical tools, continuously updated in line with advances in knowledge, on drugs administered for the pharmacological treatment of people with COVID-19. Considering the end of continuous scientific monitoring of COVID-19 treatments, the rapid response method used during the pandemic and the multiplicity of these clinical tools, the INESSS has decided to conduct work, according to its usual scientific process, in order to publish an optimal use guide covering all treatments.

Methodology

For this work, the evaluation questions were formulated to cover the population, clinical, and organizational dimensions arising from the INESSS [Statement of Principles and Ethical Foundations](#). In collaboration with a scientific information consultant (librarian), a systematic search of scientific literature published between March 2020 and March 2023 was conducted in more than three bibliographic databases. A manual search of grey literature was also conducted in Spring 2023, consulting, among others, the websites of learned societies specializing in infectious diseases, health technology assessment agencies, and other organizations that published recommendations on COVID-19 during the pandemic. A targeted informational search of this literature was conducted until July 2024. Rapid reviews of the scientific literature on the efficacy and safety of various COVID-19 treatments, conducted by the INESSS between 2020 and 2024, were also considered. For the rapid review of clinical practice guidelines, document selection, information extraction, and methodological quality evaluation were conducted independently by two scientific professionals. Official monographs for drugs approved by Health Canada were consulted, as were ongoing surveillance reports published by government agencies. The data and contextual items gathered were analyzed and synthesized by one professional, then validated by a second. This analysis was conducted to contextualize the practice in Quebec, based in particular on elements of the legislative, regulatory, and organizational context specific to the province, and on the perspective of the various stakeholders consulted. To gather the stakeholders' perspective, an Advisory Committee was set up, made up of clinicians from various specialties and areas of expertise. The perspective of experts and specialists who

collaborated with the INESSS during the three years of the pandemic (March 2020 to March 2023) was also taken into consideration. The identification of key clinical benchmarks and the formulation of recommendations were conducted in collaboration with members of the Advisory Committee, based in particular on an evaluation of all the documented evidence. Finally, the overall quality of the work, its acceptability, and applicability were evaluated by external readers specializing in the field of interest, as well as future users who were not involved in the work.

Main Findings

At the end of the analysis of all the information gathered and the iterative process with members of the Advisory Committee, the following findings and key messages were considered to support the harmonization of clinical practice and better equip healthcare professionals to manage people with acute COVID-19.

Recognizing the Risk of COVID-19 Complications for Optimized Therapeutic Management

As vaccination waves and campaigns have evolved, so have the characteristics of those most likely to develop complications from COVID-19. In fact, immunity conferred by previous infection and/or vaccination against SARS-CoV-2 are factors that contribute to reducing the risk of COVID-19 complications, although the further one is from the last vaccine dose, or the last infection, the weaker the protection. Because of the large proportion of people immunized by vaccination or previous infections, the likelihood of developing serious complications from the infection has been greatly reduced in the population since Omicron, and this trend is continuing. For many, a simple supportive treatment will be required, while for others, depending on the anticipated risk level of complications, an antiviral may be administered.

Those at highest risk of complications are those with severe immunosuppression, regardless of their vaccination status or history of infection. On the other hand, the use of certain drugs, or biotherapies targeting a component of the immune system, or an inflammation mediator, certain immunomodulators or immunosuppressive therapies, or non-immunosuppressive corticosteroid therapy, do not necessarily expose people to an increased risk of adverse evolution of COVID-19. Age is also an important risk factor, independently of the presence of comorbidities. In fact, the likelihood of the infection progressing to severe COVID-19 leading to hospitalization is higher as the person, aged 60 and over, gets older. Several other concomitant conditions or diseases can also increase the risk of complications, such as chronic renal or liver failure, diabetes, or chronic lung disease. Moreover, the risk of developing complications from COVID-19 is greater the more co-morbidities a person has, especially if these are not controlled by medication.

It is rare for a child or pregnant person to be at risk of complications from COVID-19, particularly since Omicron and vaccination. A medical condition exposing the child or pregnant person to a significant risk of complications may lead to the prescription of early treatment under the advice of a specialist in pediatric infectious diseases or maternal-fetal medicine.

Treatments for Every Severity Level

In ambulatory care, or in the presence of a person hospitalized for a reason other than COVID-19, but infected with SARS-CoV-2, the decision whether or not to resort to early treatment against COVID-19 is essentially based on the risk of complications. Thus, in order to move towards optimal use of pharmacological treatment options, it is important to gather information on the risk level of complications associated with individuals according to their age, immunity, and comorbidities. The World Health Organization (WHO) recently proposed a stratification according to people's hospitalization level risk, whereby those at moderate to high risk could or should, respectively, receive early treatment against COVID-19. Thus, when the eligibility criteria for early treatment are met, the first-line treatment is nirmatrelvir/ritonavir. In the presence of a contraindication or drug interaction with ritonavir, remdesivir is an alternative option.

When a person's condition requires hospitalization for COVID-19, it is important to determine the scale and severity level of the disease, in order to optimize the clinical gain expected from taking the medication. In this respect, the WHO ordinal scale, which associates a category with the need for respiratory or cardiorespiratory assistance, is clinically relevant, especially as all studies on pharmacological treatments are based on it. Thus, standards of care differ according to the severity level of the disease and the category at which the person hospitalized with COVID-19 is categorized. Three drug classes are included in the standard of care in this context: antivirals, anticoagulants, and immunomodulators.

Based on a high level of scientific evidence, standard treatments for patients corresponding to WHO category 4, i.e. those hospitalized without oxygen therapy, include a therapeutic dose of low-molecular-weight heparin (LMWH), or unfractionated heparin (UFH), or a thromboprophylactic dose in the presence of a major bleeding risk. Despite the low level of scientific evidence that the addition of remdesivir reduces the risk of mortality, it may, depending on clinical judgment, be added to anticoagulants at this stage of the disease.

Systemic corticosteroids are added to this therapeutic arsenal, when the hospitalized patient receives low-flow oxygen, i.e. at category 5 of the WHO scale. This addition is based on a high level of scientific evidence that systemic corticosteroid therapy reduces the risk of mortality. In the presence of systemic inflammation, pharmacological management is intensified with the addition of an IL-6 receptor inhibitor, or alternatively a Janus kinase inhibitor in case of unavailability or contraindications, again based on a high level of scientific evidence that these drugs reduce the risk of mortality in this context. On the other hand, based on high levels of scientific evidence, standard treatments for people hospitalized with severe to critical COVID-19 corresponding to categories 6 and

above on the WHO scale consist of systemic corticosteroids, an IL-6 receptor inhibitor, and a thromboprophylactic dose of LMWH or UFH.

Follow-up Focused on Preventing Future Respiratory Infections

Although rare in the current epidemiological context, follow-up by the clinician can sometimes be established in the presence of a more vulnerable patient, such as an immunosuppressed patient. However, the most important thing is to encourage the patient to get vaccinated to prevent future respiratory infections - e.g. influenza, pneumococcus, SARS-CoV-2.

Organizational Issues Raised by the Work

Since the federal therapeutic products procurement program for COVID-19 is now over, and the expiration date of some current provincial reserve stocks has passed, access issues, particularly for early treatment, could be anticipated. Nirmatrelvir/ritonavir is now listed. Remdesivir is currently being evaluated for listing by the INESSS Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement. Outpatient prescribing of remdesivir is very rare, if not non-existent. Many community pharmacists are unfamiliar with the care pathway. While communication through the Comité régional sur les services pharmaceutiques is the main channel, community pharmacists generally contact their local hospitals and institutional pharmacies for additional information to support their decisions.

The discontinuation of the free distribution of antigenic screening tests in pharmacies for the general population, combined with the public's lack of awareness of free access to rapid tests, or to an RT-PCR test, at local service points, poses challenges, particularly for people at risk of complications. To benefit from the advantages associated with early treatment, 5 to 7 days must separate the taking of the medication from the appearance of the first symptoms. Added to this is the lack of awareness of the existence of early treatment among people who could benefit from it, and who are unaware that they should at least consult a clinician in the event of infection due to their health status.

Recommendations and Optimal Use Guide

At the end of the work and the whole iterative process with members of the Advisory Committee, where scientific data, information, and recommendations drawn from the reviewed literature, contextual items, and the perspective of various consulted stakeholders were triangulated, clinical benchmarks and previous recommendations were either renewed, withdrawn, or modulated, and new information and recommendations were added. The new features at the heart of this report have also been incorporated into the new optimal use guide, which replaces the series of clinical tools on specific treatments produced during the pandemic.

Conclusion

COVID-19 has a substantial impact on resource utilization, resulting in repeated visits to family practice groups and emergency departments by people with mild COVID-19, or hospital stays, and even intensive care in the most severe cases. Education in the prevention of respiratory infections through vaccination, as well as the behaviours to adopt to prevent the spread of SARS-CoV-2 or other respiratory viruses, are crucial. In addition to these measures, the prevention of COVID-19-related complications in people at moderate to high risk of hospitalization, notably by taking an antiviral, can only be positive for the healthcare system, provided it is done safely. Without replacing clinical judgment, the recommendations published in the optimal use guide should consolidate knowledge and support clinicians in identifying people at significant risk of complications from COVID-19, as well as promoting the optimal use of treatments. The enhancement and harmonization of practice will, however, depend on:

- distribution of the optimal use guide;
- adherence to and appropriation of the recommendations by the healthcare professionals concerned;
- the application of winning conditions to interprofessional work in various care environments, particularly on the front line.

Update

Unless the epidemiological context evolves unfavorably as a result of the arrival of a new variant that is more virulent or resistant to current antivirals, the relevance of updating the recommendations will be evaluated four years from the date of publication of this guide, according to the progress of scientific data and the evolution of clinical practices, and to any significant changes in complementary contextual documents published by the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) or the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), or by the health and social services network, or according to the listing or delisting of drugs.

SIGLES ET ACRONYMES

AACODS	<i>Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance</i>
ACE 2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ACMTS	Agence des médicaments et des technologies de la santé (Canada)
AGREE-GRS	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation-Global Rating Scale</i>
ALT	Alanine aminotransférase
APIQ	Association des patients immunodéficients du Québec
AQPP	Association québécoise des pharmaciens propriétaires
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AST	Aspartate aminotransférase
BID	Deux fois par jour
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CDC	Centers for Disease Control
CHSLD	Centre d'hébergement de soins de longue durée
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CLSC	Centre local de services communautaires
COVID-19	Maladie à coronavirus 2019
CRDS	Centres de répartition des demandes de services
CRSP	Comité régional des services pharmaceutiques
DER	Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DIE	Une fois par jour
eCPS	<i>electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
EBM reviews	<i>Evidence-based medicine reviews</i>
ECMO	Oxygénation par membrane extracorporelle
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
EMA	Agence européenne des médicaments
ETS	Évaluation des technologies en santé
FDA	Food and Drug Administration
FiO2	Fraction inspirée en oxygène
GMF	Groupe de médecine familiale
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
HFPM	Héparine de faible poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée

IDSA	Infectious Diseases Society of America
IL-6	Interleukine-6
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IMC	Indice de masse corporelle
IPAM	Institut de la pertinence des actes médicaux
IV	Intraveineux
LSN	Limite supérieure normale
MERS	Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MHRA	Medicine & Healthcare products Regulatory Agency
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health Service
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organisation mondiale de la santé
PaO ₂	Pression partielle d'oxygène
PO	<i>Per os</i>
R-AMSTAR	<i>Revised assessment of multiple systematic reviews</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RN	Revue narrative
RPA	Résidence privée pour aînés
RR	Revue rapide
RSSS	Réseau de la santé et des services sociaux
SC	Sous-cutané
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SRAS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
TDAR	Test de détection antigénique rapide
TGA	Therapeutic Goods Administration
TID	Trois fois par jour
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

INTRODUCTION

Problématique

La maladie à coronavirus (COVID-19) est une maladie causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire. Les personnes infectées par le SRAS-CoV-2 peuvent présenter une gamme de manifestations cliniques allant de l'absence de symptômes à une maladie grave pouvant conduire à une insuffisance respiratoire, un choc septique et/ou un dysfonctionnement de plusieurs organes, ou au décès [CDC, 2023a]. Certaines personnes qui ont contracté le virus sont aux prises avec un ou des symptômes qui perdurent de plusieurs semaines à plusieurs mois suivant l'infection [OMS, 2021a] et qui compromettent leurs activités de la vie quotidienne et leur qualité de vie en général [Bryson, 2021; Taboada *et al.*, 2021].

L'immunité conférée par une infection antérieure et/ou la vaccination contre le SRAS-CoV-2 est un facteur qui contribue à diminuer le risque de complications de la COVID-19. Toutefois, plus on s'éloigne de la dernière dose de vaccin, ou de la dernière infection, plus la protection s'estompe [Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), 2024]. Par ailleurs, le SRAS-CoV-2 n'est pas, à ce jour, un virus saisonnier et les cas d'infection et d'hospitalisation associés à la COVID-19 perdurent tout au long de l'année [INESSS, 2023a]. Ainsi, cette infection nécessite une mobilisation des ressources du réseau de la santé, qui fluctue avec le temps.

Au début de la pandémie, le gouvernement fédéral, par le biais de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), a mis en place un programme d'acquisition de produits thérapeutiques pour traiter la COVID-19. Par le biais de ce programme, le Canada s'est assuré que les provinces et territoires auraient un accès rapide et équitable à des traitements jugés efficaces. Certains étaient de nouvelles molécules pour traiter la COVID-19 et autorisées par l'intermédiaire du [processus réglementaire accéléré de Santé Canada](#), établi pendant la pandémie. D'autres étaient des traitements déjà approuvés par l'agence réglementaire pour d'autres indications, mais dont des études cliniques avaient démontré, notamment, leur efficacité à réduire le risque de mortalité associé à la COVID-19.

Parmi les options thérapeutiques approuvées par Santé Canada pour le traitement précoce de la COVID-19, l'efficacité de l'association antivirale [nirmatrelvir/ritonavir](#) a été évaluée par la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement (DER) en décembre 2023 et, depuis mai 2024, elle est inscrite aux Listes des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). L'efficacité de l'antiviral [remdésivir](#) a également été évaluée par la DER de l'INESSS. Dans son [avis](#), rendu public le 28 août, l'INESSS recommande au ministre de la santé de rembourser le remdésivir à la condition que son utilisation soit encadrée et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique sur le système de santé. En date du 17 septembre 2024, la décision du ministre n'est pas encore connue.

Pour les formes graves de la COVID-19 qui nécessitent une hospitalisation, les différentes options thérapeutiques sont inscrites aux Listes des médicaments de la RAMQ, mais pour d'autres indications. Par ailleurs, les standards de soins ont évolué depuis le début de la pandémie et ils diffèrent en fonction de l'état de santé de la personne à l'amorce du traitement.

Contexte de l'amorce des travaux

Entre mars 2020 et avril 2023, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux a réalisé, notamment, une veille scientifique en continu sur les traitements prophylactiques et thérapeutiques et mobilisé les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Ces travaux ont ainsi permis l'élaboration d'outils cliniques, mis à jour en continu selon l'avancement des connaissances, portant sur plusieurs molécules administrées pour le traitement pharmacologique de personnes atteintes de la COVID-19, et dont l'état de santé nécessite, ou non, une hospitalisation à l'amorce du traitement.

En avril 2023, une consultation auprès de cliniciens de première ligne, de microbiologistes-infectiologues et de pharmaciens d'établissements spécialisés en infectiologie a révélé l'intérêt de combiner en un seul outil clinique les recommandations sur les traitements pharmacologiques de la COVID-19. Ainsi, l'INESSS a décidé de réaliser des travaux dans le but de publier des repères cliniques et des recommandations au sein d'un guide d'usage optimal des traitements de la COVID-19 à l'attention des cliniciens pratiquant dans divers milieux desservant des clientèles variées.

Objectifs

Les objectifs de ces travaux sont :

- de guider les cliniciens qui offrent des soins et services de proximité, ou de deuxième ligne, dans le diagnostic, le traitement et le suivi des personnes atteintes de la COVID-19, puis dans la détermination des situations où une prise en charge conjointe ou une orientation vers un spécialiste doit être envisagée.
- de soutenir les milieux et faciliter le travail interprofessionnel au sein, notamment, des groupes de médecine familiale, des cliniques de soins infirmiers, des guichets d'accès à la première ligne et des services d'urgence.

Livrables

En plus du présent rapport, l'INESSS a produit un guide d'usage optimal des traitements de la COVID-19, qui aborde les repères cliniques clés et formule des recommandations. Les revues rapides de la littérature scientifique sur l'efficacité et l'innocuité des différents traitements de la COVID-19, publiées par l'INESSS entre 2020 et 2024, ont été intégrées au présent rapport.

Aspects exclus

Les aspects et livrables suivants ont été exclus des présents travaux en raison de la portée du mandat initial ou encore parce que des travaux complémentaires ont été effectués en parallèle ou antérieurement par l'INESSS :

- Revue systématique *de novo* d'études primaires ou revue de revues systématiques sur les traitements ou sur les analyses de biologie médicale utilisées dans le contexte de l'infection au SRAS-CoV-2;
- Revue de la littérature scientifique sur la perspective des patients, de même que sur les aspects économiques, organisationnels et éthiques;
- Analyse d'impact budgétaire à l'égard de l'application des nouvelles recommandations d'analyses de biologie médicale ou de traitements indiqués aux *Listes des médicaments*, en cours d'évaluation à des fins de remboursement ou dont l'accès passe encore par l'intermédiaire du programme d'acquisitions du fédéral;
- Recommandations sur la vaccination ou la prophylaxie contre la COVID-19, sur l'organisation des soins et services, y compris les aspects liés à l'implantation et au déploiement des recommandations;
- État des pratiques comprenant un portrait d'usage des traitements pharmacologiques de la COVID-19.

Les recommandations sur les traitements formulées dans les présents travaux excluent certaines populations, telles que les personnes atteintes d'affections post-COVID-19 [INESSS, 2022b] et celles atteintes d'une immunosuppression sévère et dont l'infection par le SRAS-CoV-2 persiste malgré les traitements.

1 CADRE D'ÉVALUATION, MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS

La transformation des pratiques cliniques et organisationnelles découlant de l'introduction, de l'amélioration de l'usage ou du retrait d'une intervention peut contribuer à la création de valeur pour le réseau de la santé et des services sociaux. Dans l'optique d'atteindre les objectifs fixés par les présents travaux, l'évaluation s'est concentrée autour de la question décisionnelle suivante :

- Quelles sont les pratiques cliniques optimales au regard du diagnostic, du traitement et du suivi de la COVID-19?

Pour apprécier les éléments d'une démarche diagnostique et d'une conduite thérapeutique optimale et leur apport pour le système de santé et de services sociaux québécois, une approche générale d'appréciation globale de la valeur a été employée. Les dimensions suivantes ont été au cœur de l'évaluation :

- Dimension populationnelle, pour apprécier la problématique de santé, les complications d'une infection non repérée ni traitée de façon optimale, de même que les besoins de santé non comblés sur le plan de l'accès aux analyses de biologie médicale, des traitements et du suivi;
- Dimension clinique, pour apprécier les caractéristiques distinctives des médicaments sur le plan pharmacocinétique, pharmacodynamique et toxicologique, et savoir si leur utilisation améliore ou nuit à la santé et au bien-être des usagers en termes d'efficacité, d'innocuité, de qualité de vie et d'expérience de soins;
- Considération organisationnelle, pour apprécier si la démarche diagnostique et la conduite thérapeutique de la condition de santé s'insèrent dans le contexte organisationnel des soins et services d'une façon qui renforce ou non la qualité de ces derniers, de même que l'organisation et la gouvernance du système.

1.1 Cadre d'évaluation

Éléments	Description
Populations d'intérêt	Personne infectée par le SRAS-CoV-2
Interventions ¹ à évaluer	Démarche diagnostique Conduite thérapeutique Prise en charge globale
Contexte/milieu d'utilisation des interventions	Établissement de santé, clinique médicale, groupe de médecine familiale, clinique de soins infirmiers, guichet d'accès à la première ligne, clinique privée, milieu carcéral et soins et services de proximité/milieu communautaire
Comparateurs d'intérêt (susceptibles d'être remplacés par l'intervention ou qui sera ajoutée; étalon d'or; standard de soin)	Traitement de soutien Standard de soins
Porteurs de l'intervention	Médecins, infirmières, pharmaciens

1.2 Méthodologie sommaire

1.2.1 Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects à documenter pour élaborer des recommandations sur la démarche clinique, la conduite thérapeutique, le suivi et l'orientation vers la médecine spécialisée, et ce, de façon à couvrir plus en profondeur trois des cinq dimensions de [l'Énoncé de principes](#), à savoir les dimensions populationnelle, clinique et organisationnelle. On a aussi tenu compte des considérations économiques et sociétales au cours des travaux.

Les questions d'évaluation pour la dimension clinique ont été formulées, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH² (population, interventions d'intérêt [aspects à documenter], professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [*outcome* – dépistage, diagnostic, traitement, suivi] et du milieu/contexte clinique auquel s'appliquent les interventions [*health care setting*]).

¹ Comprend les tests, procédures, dispositifs, équipements, médicaments, thérapies cellulaires et géniques et modes d'intervention, d'organisation et de gouvernance.

² <https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/03/ADAPTE-Resource-toolkit-March-2010.pdf>.

DIMENSION	QUESTIONS D'ÉVALUATION
 Populationnelle	Quel est le tableau clinique d'une personne atteinte d'une infection par le SRAS-CoV-2, depuis le variant Omicron, notamment : • les manifestations cliniques et les atteintes suggestives d'une telle infection en fonction de la gravité de la COVID-19? • les indices et repères cliniques d'une progression vers une COVID-19 modérée ou sévère? • les conditions de santé concomitantes ou d'autres caractéristiques qui rendent la personne à risque élevé de complications de la COVID-19? Au Québec, en 2023, quelle a été la prévalence/incidence des personnes infectées par le SRAS-CoV-2, de même que les taux d'hospitalisation et de mortalité associés à la COVID-19? Est-ce que le besoin de santé des personnes présentant une COVID-19 de modérée à sévère est comblé ou en partie comblé par les traitements disponibles?
 Clinique	Quelles sont les modalités de bonne pratique clinique relatives : • à la démarche diagnostique, comprenant les éléments à l'histoire de santé, les antécédents de santé, l'histoire médicamenteuse, le statut vaccinal et le temps écoulé depuis la dernière dose de rappel, les examens physiques, les examens paracliniques (p. ex. imagerie), les analyses de biologie médicale – p. ex. RT-PCR, tests de détection antigénique rapides (TDAR) et autres analyses de laboratoire? • aux diagnostics différentiels à considérer et aux symptômes, signes et atteintes compatibles avec d'autres infections respiratoires et maladies partageant des similarités avec celles de la COVID-19 légère, modérée ou sévère? • aux traitements pharmacologiques de 1^{re} intention, et aux options alternatives selon le tableau clinique et les caractéristiques de la personne, y compris l'information sur : – les indications de traitement? – la posologie, la teneur et la durée du traitement? – les ajustements posologiques selon les caractéristiques de la personne (p. ex. insuffisance rénale)? – le moment de l'administration depuis le début des symptômes? – les contre-indications absolues et relatives? – les précautions particulières? – les principales interactions médicamenteuses à connaître avant l'amorce du traitement? – les principaux effets indésirables graves? • à la nature des renseignements à transmettre à la personne ou à un proche?

DIMENSION	QUESTIONS D'ÉVALUATION
	• au suivi clinique, selon le contexte de soins – p. ex. ambulatoire, milieu hospitalier, soins à domicile, centre d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD) – et à la modalité employée (télésanté, téléphonique, en présentiel)? • aux situations qui requièrent une consultation à l'urgence, une hospitalisation ou une admission aux soins intensifs?
 Organisationnelle	Quels sont les enjeux professionnels et organisationnels auxquels les professionnels de la santé doivent faire face concernant le dépistage, le diagnostic, les traitements et le suivi des personnes atteintes d'une infection par le SRAS-CoV-2, qui se manifeste par la COVID-19 à différents niveaux de gravité?
 Économique	s.o. <i>Aspects considérés</i> Coûts unitaires de différents traitements standards de la COVID-19 et coût estimé par traitement.
 Socioculturelle	s.o. <i>Aspects considérés</i> Priorités nationales et internationales concernant la prise en charge thérapeutique de la COVID-19, critères d'accès ou de remboursement des traitements précoces pour la clientèle ambulatoire.

Mobilisation des savoirs

La méthodologie complète pour mener à terme ces travaux est décrite à l'[annexe I](#) du présent document.

Type de revue de la littérature : revues rapides selon les normes de l'INESSS, guides de pratique clinique, lignes directrices et positions d'autres organisations, et celles portant sur l'efficacité et l'innocuité de traitements spécifiques de la COVID-19 – ces dernières ayant été réalisées et publiées entre 2020 et 2024. Revues narratives pour documenter certains aspects des dimensions populationnelle, organisationnelle, économique et socioculturelle.

Bases de données bibliographiques consultées : PubMed, MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxiv et ClinicalTrials, consultées entre mars 2020 et mars 2023. Actualisation de la recherche sur les traitements précoces en automne 2023 (c.-à-d. nirmatrelvir/ritonavir et remdésivir).

Autres sources de données : sites Web des agences réglementaires, d'évaluation des technologies de la santé, d'organismes gouvernementaux ainsi que d'associations professionnelles et des établissements de santé. La consultation initiale a été menée au printemps 2023, mais une vigie informationnelle a été faite jusqu'en juillet 2024.

Les monographies officielles des médicaments homologués par Santé Canada ont été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, par *l'Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS). Des ouvrages de référence médicale et pharmacologique ont aussi été consultés.

Consultation de parties prenantes : un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet pour recueillir des savoirs expérientiels et des perspectives cliniques et organisationnelles, puis apprécier la littérature scientifique et les données analysées de même que les pratiques d'autres juridictions. Étaient représentés à ce comité la médecine familiale en GMF, la médecine de soins critiques, la médecine d'urgence, la microbiologie-infectiologie, l'immunologie, la pédiatrie, l'obstétrique, la pharmacie (communautaire et en établissement de santé) et les soins infirmiers. Pour le processus de validation externe, deux médecins spécialisés en microbiologie-infectiologie et une pharmacienne spécialisée en antibiogouvernance et infectiologie ont aussi été invités à partager leur perspective en plus d'évaluer la pertinence du contenu, l'applicabilité des recommandations et la qualité scientifique globale des travaux. Pour ces travaux, la perspective patient/usager n'a pas été captée.

Intégration des savoirs en soutien à la création de valeur

L'information colligée a été intégrée à une analyse sommaire ancrée dans [l'Énoncé de principes et fondements éthiques](#) de l'INESSS. L'identification des repères cliniques clés et la formulation des recommandations ont été faites en collaboration avec les membres du comité consultatif. Ils reposent sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve tenant compte des données scientifiques, des données et de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que de futurs utilisateurs qui n'ont pas participé aux travaux.

1.3 Description des documents retenus

La recherche systématique de la littérature par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire), réalisée le 28 mars 2023, combinée à la vigie informationnelle menée jusqu'en mars 2024, a permis de repérer 948 documents dans les bases de données bibliographiques et 9 documents provenant d'autres sources. Parmi ces documents, 29 ont été retenus pour les travaux, dont 16 guides de pratique clinique [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; HAS, 2023; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Kaduszkiewicz *et al.*, 2022; Kyriakoulis *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2022; Moores *et al.*, 2022; Ontario Health, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022; Kluge *et al.*, 2021], 11 énoncés de position de sociétés savantes [Schulman *et al.*, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; Société suisse des maladies infectieuses, 2023; Bartoletti *et al.*, 2022; Cuker *et al.*, 2022a; Cuker *et al.*, 2022b; Cuker *et al.*, 2022c; Qaseem *et al.*, 2022; Bartoletti *et al.*, 2021; Bassetti *et al.*, 2021; Chalmers *et al.*, 2021], un ouvrage de référence médicale [Emma Ferreira, 2013] et un document contenant des opinions d'experts [Ontario

COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022]. Ces documents proviennent d'instances gouvernementales, de sociétés savantes ou d'organisations nationales ou internationales. La liste complète et les caractéristiques des documents inclus se trouvent à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*.

La qualité méthodologique des guides de pratique retenus varie de faible à élevée selon la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE GRS).

Les documents retenus portaient notamment sur un ou plusieurs des thèmes suivants (thèmes non mutuellement exclusifs) :

- Le dépistage et le diagnostic de la COVID-19 (cinq documents);
- Les niveaux de sévérité de la maladie (11 documents);
- Les facteurs de risque d'évolution vers une COVID-19 sévère (12 documents);
- Les traitements pharmacologiques et leurs modalités d'usage (28 documents);
- Les contre-indications, précautions, interactions médicamenteuses et effets indésirables (11 documents).

Enfin, certains des documents retenus ciblaient uniquement des populations ou des situations particulières :

- Les femmes enceintes (huit documents, dont un aborde exclusivement cette population);
- Les enfants (six documents, dont un aborde exclusivement cette population);
- Les personnes non hospitalisées à l'amorce du traitement (19 documents, dont 6 abordent exclusivement cette population);
- Les personnes hospitalisées à l'amorce du traitement (21 documents, dont huit abordent exclusivement cette population);
- Les personnes admissibles à un traitement par nirmatrelvir/ritonavir atteintes d'une insuffisance rénale sévère ou en hémodialyse (deux documents).

Les revues rapides de la littérature scientifique sur l'efficacité et l'innocuité des différents traitements de la COVID-19, réalisées par l'INESSS entre 2020 et 2024 ont été considérées.

Le processus de sélection des documents à partir de la recherche systématique de la littérature scientifique et de la recherche de la littérature grise, sous forme de diagramme de flux, la liste des documents exclus à la lecture complète des documents, avec les raisons de leur exclusion, ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus sont présentés respectivement aux annexes B, C et E du document *Annexes complémentaires*.

2 ARGUMENTAIRES, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Cette section présente l'information extraite de la littérature scientifique et des guides de pratique clinique ainsi que l'information contextuelle et le savoir expérientiel des parties prenantes consultées, qui ont été pris en considération pour répondre aux questions d'évaluation. Au terme de la triangulation des données, l'information et les recommandations cliniques constituant ces documents sont présentées dans des encadrés bleus et jaunes, respectivement

2.1 Mises à jour et nouveautés

Bien que les présents travaux n'aient pas pour objectif de mettre à jour l'état des connaissances scientifiques sur les données relatives à l'efficacité et à l'innocuité des traitements pharmacologiques contre la COVID-19 depuis la publication des dernières versions des revues rapides, le [tableau 1](#) illustre les répercussions des présents travaux sur les travaux antérieurs réalisés par l'INESSS depuis 2020 et portant sur la COVID-19.

Tableau 1 Modifications à l'issue des travaux de 2024

Section	Modifications
Documents retenus	▪ Nouveau – inclusion de 29 guides de pratique clinique, énoncés de position de sociétés savantes, ouvrages de référence médicale ou documents d'opinions d'experts.
Généralités	▪ Mise à jour d'information sur l'étiologie, l'épidémiologie, la maladie à coronavirus 2019, l'évolution des variants, les facteurs de risque de complications, l'effet protecteur de la vaccination et le fardeau associé aux hospitalisations attribuables à la COVID-19.
Appréciation de la condition de santé	▪ Nouveau - ajout de repères sur la symptomatologie et la sévérité de la maladie, et sur les conditions de santé à exclure.
Examens paracliniques	▪ Nouveau – ajout d'information sur les analyses de biologie médicale, l'imagerie médicale et l'usage de l'oxymètre.
Traitement des personnes non hospitalisées	▪ Mise à jour des modalités d'usage ainsi que de l'information sur les mises en garde, contre-indications et précautions importantes associées à l'usage des médicaments.
Traitement des personnes hospitalisées	▪ Mise à jour des modalités d'usage ainsi que de l'information sur les mises en garde, contre-indications et précautions importantes associées à l'usage des médicaments.
Coût des traitements	▪ Nouveau – ajout d'un tableau sur le coût des traitements pharmacologiques,

Section	Modifications
Suivi	Mise à jour de l'information à communiquer à une personne atteinte de la COVID-19 dont l'état de santé ne nécessite pas d'hospitalisation à l'amorce du traitement.
Raisons de la consultation en médecine spécialisée	Mise à jour de l'information sur les raisons de la consultation en médecine spécialisée

2.2 Généralités

2.2.1 Étiologie

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie virale causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). Les coronavirus (CoV) sont des virus à ARN à brin positif avec une apparence en forme de couronne au microscope électronique en raison de la présence de glycoprotéines de spicule (S) sur l'enveloppe. La sous-famille des *Orthocoronavirinae* de la famille des *Coronaviridae* (ordre des Nidovirales) se classe en quatre genres de CoV :

Alphacoronavirus (alphaCoV), Betacoronavirus (betaCoV), Deltacoronavirus (deltaCoV) et Gammacoronavirus (gammaCoV) [Cascella *et al.*, 2023]. Le SRAS-CoV-2 est un betaCoV appartenant au même sous-genre que le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), qui ont déjà été impliqués dans les épidémies du SRAS-CoV et du MERS-CoV avec des taux de mortalité allant jusqu'à 10 % et 35 %, respectivement [Chan *et al.*, 2020].

Un rapport de l'OMS sur les origines possibles du SRAS-CoV-2 n'a pas permis de déterminer clairement l'origine du virus après que l'équipe internationale a examiné et discuté les quatre hypothèses suivantes : transmission zoonotique directe (aussi appelée débordement), introduction par un hôte intermédiaire suivi d'une transmission zoonotique, introduction dans la chaîne du froid/alimentaire, et introduction par un incident de laboratoire [OMS, 2021b]. Selon plusieurs hypothèses décrites dans la littérature, le SRAS-CoV-2 proviendrait d'un animal, impliquant ainsi une transmission zoonotique. Les analyses génomiques suggèrent que le SRAS-CoV-2 a probablement évolué à partir d'une souche trouvée chez les chauves-souris [Cascella *et al.*, 2023]. La comparaison génomique entre la séquence du SARS-CoV-2 humain et des coronavirus animaux connus a en effet révélé une forte homologie (96 %) entre le SARS-CoV-2 et le betaCoV RaTG13 des chauves-souris (*Rhinolophus affinis*) [Andersen *et al.*, 2020]. Comme pour le SRAS et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), l'hypothèse est que le SRAS-CoV-2 est passé des chauves-souris aux hôtes intermédiaires tels que les pangolins et les visons, puis aux humains [Oude Munnink *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2020].

2.2.2 Maladie à coronavirus 2019

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire. Le virus est majoritairement transmis par des gouttelettes respiratoires ou des aérosols d'une personne à l'autre et se lie aux cellules humaines par le biais de ses glycoprotéines S à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020]. Cette enzyme se trouve notamment à la surface des cellules épithéliales qui tapissent le tractus respiratoire, le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Une fois à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015].

Durant la phase asymptomatique, qui dure quelques jours, la réponse immunitaire générée est limitée et les personnes sont très contagieuses malgré une charge virale faible. Le virus migre ensuite de l'épithélium nasal vers les voies respiratoires supérieures, ce qui se traduit par l'apparition des premiers symptômes et une réponse immunitaire plus importante [Wiersinga *et al.*, 2020]. Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection. L'état de la majorité des personnes ne progresse pas au-delà de cette phase, car la réponse immunitaire montée est suffisante pour contenir la propagation de l'infection [Lamers et Haagmans, 2022].

Toutefois, lorsque le virus atteint les voies respiratoires inférieures, les personnes développent des symptômes sévères. Les formes graves de la COVID-19 sont en effet associées à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). Le virus pénètre et envahit les cellules épithéliales alvéolaires, et les pneumocytes infectés libèrent de nombreuses cytokines et autres marqueurs inflammatoires. Cela se traduit par le recrutement de cellules responsables de la lutte contre le virus, mais ce faisant, elles sont responsables de l'inflammation et des lésions pulmonaires qui en résultent [Xu *et al.*, 2020]. Le développement de cette forme sévère de la COVID-19 est en effet causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (*cytokine release syndrome*, CRS) [Liu *et al.*, 2020a]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est autoentretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles

mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire. Par ailleurs, la diminution de la perfusion sanguine provoque le dysfonctionnement d'un ou de plusieurs organes, et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale menant au décès [Yang *et al.*, 2020].

Toutefois, le risque d'évolution défavorable semble différent selon le variant du SRAS-CoV-2. Plusieurs études ont en effet rapporté qu'une infection par le variant Omicron était associée à une diminution du risque d'hospitalisation et de décès comparativement au variant Delta [Auvigne *et al.*, 2022; Bager *et al.*, 2022; Nyberg *et al.*, 2022; Sheikh *et al.*, 2022; Skarbinski *et al.*, 2022].

2.2.3 Épidémiologie

Selon l'OMS³, en date du 23 juin 2024, il y a plus de 775 millions de cas confirmés de COVID-19, qui se sont traduits par plus de 7 millions de décès à travers le monde. Au Canada, plus de 4,9 millions de personnes ont contracté la COVID-19 et plus de 58 000 personnes en sont décédées [ASPC, 2024]. À l'échelle du Québec, on dénombre à ce jour plus de 1,4 million de cas de COVID-19 et plus de 19 000 décès [Gouvernement du Québec, 2024]. Avec 5,3 % de tous les décès au Canada en 2020, la COVID-19 s'est classée au troisième rang des causes principales de décès, derrière le cancer et les maladies du cœur⁴.

Avant l'arrivée d'Omicron en fin d'année 2021, seulement 9 % des Canadiens avaient une immunité humorale issue d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 – présence d'anticorps anti-nucléocapside (N) – alors qu'une grande majorité (entre 70 et 95 % selon les provinces) présentait des anticorps *anti-spike* conférés par la vaccination ou une infection [Murphy, 2023]. En raison de l'évasion immunitaire et de la forte transmissibilité du variant Omicron [Zhang *et al.*, 2021], la plupart des Canadiens ont maintenant une immunité hybride [Murphy, 2023; Duong, 2022; O'Brien *et al.*, 2022]. Par ailleurs, durant la vague Omicron, les infections ont augmenté plus fortement chez les plus jeunes. Au milieu de l'année 2022, le taux de séropositivité anti-N était plus élevé chez les personnes de moins de 25 ans (57 %), suivies des 25-39 ans (51 %), de celles âgées de 40 à 59 ans (40 %) et des personnes âgées de 60 ans et plus (25 %) [Murphy, 2023].

Entre septembre 2022 et juin 2023, au Québec, environ 87 % des admissions à l'hôpital rapportées et attribuables à la COVID-19 concernaient des personnes de 60 ans et plus. Tous âges confondus, environ 90 % des hospitalisations attribuables à la COVID-19 ont été rapportées chez des personnes qui présentaient au moins une maladie chronique. La probabilité de contracter une infection grave nécessitant une hospitalisation est néanmoins réduite chez les personnes vaccinées ou qui possèdent une immunité hybride [Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), 2023a]. Toutefois, au niveau canadien, il est estimé que près de 30 % des personnes de 60 ans et plus n'avaient pas

³ <https://covid19.who.int/> (page consultée le 8 juillet 2024).

⁴ <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/220124/dq220124a-fra.htm> (page consultée le 4 avril 2024).

encore été infectées par le SRAS-CoV-2 et donc n'avaient pas d'immunité hybride en septembre 2023 [Groupe de travail sur l'immunité face à la COVID-19, 2023].

Selon des données sur la séroprévalence publiées par l'Institut national de santé publique du Québec, plus de 80 % des adultes québécois auraient déjà été exposés au SRAS-CoV-2, et plus de 99 % ont des anticorps contre le virus – générés à la suite de la vaccination, d'une infection antérieure ou des deux [Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), 2023d].

2.2.4 Évolution des variants

Le SRAS-CoV-2 est sujet à une évolution génétique entraînant de multiples variants qui peuvent avoir des caractéristiques différentes par rapport aux souches ancestrales. Depuis le début de la pandémie en décembre 2019, plusieurs variants du SRAS-CoV-2 ont été décrits, dont certains ont été considérés comme des variants préoccupants en raison de leur potentiel de transmissibilité ou de virulence accrue, d'une réduction de la neutralisation par des anticorps obtenus par une infection naturelle ou de la vaccination, de la capacité d'échapper à la détection ou d'une diminution de l'efficacité thérapeutique ou vaccinale [Cascella *et al.*, 2023]. Avec l'émergence continue de plusieurs variants, les Centers for Disease Control (CDC) et l'OMS ont indépendamment établi un système de classification pour distinguer les variants émergents du SRAS-CoV-2 en variants préoccupants et variants d'intérêt [CDC, 2023b; OMS, 2023].

Ainsi, depuis septembre 2020 et l'apparition du variant alpha, de nouveaux variants du SRAS-CoV-2 continuent d'émerger et de se propager dans le monde malgré la vaccination et les autres mesures recommandées par les agences de santé publique. Les variants de la lignée Omicron sont ainsi apparus à la fin de l'année 2021, avant de se propager à l'échelle mondiale et de devenir dominants⁵. Les variants Omicron ont en effet posé un défi critique à l'efficacité des vaccins ainsi qu'aux thérapies par anticorps neutralisants en raison, notamment, de multiples mutations de la protéine de spicule du virus, y compris dans le domaine de liaison au récepteur et le domaine N-terminal [Cao *et al.*, 2022]. Par ailleurs, le risque d'évolution défavorable semble différent selon le variant du SRAS-CoV-2 à l'origine de l'infection. En effet, plusieurs études ont rapporté qu'une infection par le variant Omicron était associée à une diminution du risque d'hospitalisation et de décès comparativement aux variants antérieurs [Auvigne *et al.*, 2022; Bager *et al.*, 2022; Nyberg *et al.*, 2022; Sheikh *et al.*, 2022; Skarbinski *et al.*, 2022]. En outre, depuis le début de la septième vague, caractérisée par l'émergence du sous-variant BA.5 d'Omicron, l'épidémiologie de la COVID-19 s'est modifiée. Une grande diversité de sous-lignées ont émergé rapidement et circulent de façon concomitante, et la transmission s'est stabilisée à un niveau relativement élevé sans jamais redescendre au niveau de base observé entre les vagues précédentes. Pour nommer la période postérieure à la fin proposée de la septième vague, le terme « période de haute endémicité » a ainsi été suggéré [INSPQ, 2023]. La sous-lignée JN.1 d'Omicron est aujourd'hui dominante au Québec et elle continue de muter au niveau de la protéine de

⁵ <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (page consultée le 11 août 2023).

spicule du virus. Elle représente d'ailleurs plus de 93 % des cas d'infection en territoire québécois⁶, et l'évolution de sa propagation est particulièrement suivie en raison de sa capacité, *in vitro*, à échapper à plusieurs anticorps monoclonaux [Stanford University, 2023].

2.2.5 Facteurs de risque de la COVID-19 sévère

La vaccination, une infection antérieure ou un traitement précoce peuvent prévenir les formes graves de la COVID-19. Il est en effet unanimement reconnu que l'absence d'immunité conférée par une ou plusieurs infections antérieures, le fait de ne pas être vacciné ou de ne pas être à jour dans sa vaccination contre la COVID-19 augmente le risque d'être atteint de la forme grave de la maladie. Par ailleurs, certaines conditions de santé font que des personnes sont plus à risque de COVID-19 sévère si elles contractent la maladie. Les caractéristiques des personnes les plus susceptibles de présenter des complications de la COVID-19 aigüe sont aujourd'hui bien décrites dans la littérature scientifique [Bhaskaran *et al.*, 2021; Kompaniyets *et al.*, 2021; Semenzato *et al.*, 2021]

Chez l'adulte, l'âge est le facteur de risque le plus important de maladie grave ou de complications liées à la COVID-19, y compris la mortalité. Si l'âge à partir duquel un adulte est considéré comme à risque de COVID-19 sévère varie de 50 à 70 ans selon les documents retenus, il est unanimement reconnu que le risque est de plus en plus élevé à mesure que l'âge avance [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022]. Des données sur les décès liés à la COVID-19 aux États-Unis entre février 2020 et juillet 2022 rapportent que, par rapport aux 18 à 29 ans, le risque de décès est 25 fois plus élevé chez les 50 à 64 ans, 60 fois plus élevé chez les 65 à 74 ans, 140 fois plus élevé chez les 75 à 84 ans et 340 fois plus élevé chez les 85 ans et plus [CDC, 2024].

L'immunosuppression sévère est également reconnue de manière unanime comme un facteur de risque important de la COVID-19 sévère, indépendamment du statut vaccinal de la personne [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022]. S'il est difficile de définir clairement une immunosuppression sévère, les conditions suivantes sont largement reconnues comme lui étant associées : transplantation d'organe solide avec traitement immunosuppresseur, thérapie anti-lymphocyte, traitement actif d'une tumeur solide ou d'un cancer hématologique jugé immunosuppresseur par le médecin traitant, traitement par récepteurs d'antigènes chimériques (CAR-T) ou greffe de cellules souches hématopoïétiques jusqu'à la reconstitution immunitaire complète, déficit immunitaire primaire associé au traitement substitutif d'immunoglobulines humaines non spécifiques intraveineuses (IgIV) ou sous-cutanées (IgSC), infection par le virus de l'immunodéficience humaine non traitée de

⁶ <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/variants> (page consultée le 4 avril 2024).

stade 3 ou avancée ou syndrome de l'immunodéficience acquise (lymphocytes T CD4 moins de 200) et traitement avec un agent alkylant ou avec un corticostéroïde général à forte dose [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NIH, 2024]. Dans des travaux antérieurs publiés en 2022, l'INESSS a par ailleurs dressé une liste de conditions d'immunosuppression qui sont reconnues comme étant à risque plus élevé de complications liées à la COVID-19 [INESSS, 2022d].

Parmi les autres facteurs de risque de la COVID-19 sévère les plus cités dans les guides retenus, on trouve l'insuffisance rénale ou hépatique chronique, le diabète, l'hypertension artérielle avérée, une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, l'insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle II à IV de la New York Heart Association (NYHA), une maladie pulmonaire chronique (p. ex. MPOC, asthme sévère), un cancer ou encore l'obésité (risque accru avec IMC ≥ 35). Le risque de COVID-19 sévère est plus élevé en présence de multiples facteurs de risque [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022].

D'autres facteurs de risque sont également mentionnés par certains guides et sont associés à des problèmes de santé mentale (p. ex. démence, schizophrénie, trouble psychotique), des maladies hématologiques (p. ex. hémoglobinopathie, drépanocytose), au tabagisme actif ou à une dépendance technologique liée à la médecine (p. ex. trachéotomie, gastrostomie) [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022].

Toutefois, depuis la circulation prédominante du variant Omicron, et les campagnes de vaccination, peu d'études sur les facteurs de risque de complications de la COVID-19 ont été publiées. À cet égard, une étude britannique de cohortes rétrospective portant sur des personnes adultes infectées par le SRAS-CoV-2 a récemment été publiée [Hippisley-Cox *et al.*, 2023]. Selon cette étude observationnelle, réalisée à partir de données clinico-administratives du National Health Service (NHS), le risque absolu d'une hospitalisation attribuable à la COVID-19 a été de 1,5 % (18 756/1 297 922) durant la période allant du 11 décembre 2021 au 31 mars 2022, alors que le risque absolu de mortalité associé à la COVID-19 a été de 0,3 % : 3 878/1 297 922. Ce dernier pourcentage était plus faible chez les personnes vaccinées – réduction du rapport de risques instantanés [RRI] ajusté de mortalité de 42 % [RRla 0,58, IC95 % 0,43;0,79] avec une seule dose de vaccin et jusqu'à 92 % avec quatre doses et plus [RRla 0,08, IC95 % 0,06;0,12] chez les hommes, résultats comparables à ceux observés chez les femmes. De même, le fait d'avoir eu un antécédent d'infection a été associé à une réduction du RRI ajusté de mortalité de 49 % chez les hommes (RRla 0,51, IC95 % 0,40;0,64) et de 45 % chez les femmes (RRla 0,55, IC95 % 0,45;0,67). Parmi les maladies ou conditions concomitantes qui augmentent le RRla d'une hospitalisation attribuable à la COVID-19 d'au moins le double, on trouve l'insuffisance rénale chronique de stade 4 et plus, la cirrhose du foie, le diabète de type 1, les maladies inflammatoires intestinales, le syndrome de Down, les conditions neurologiques rares, le fait d'avoir un cancer hématologique, d'avoir reçu une

transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse, d'avoir reçu de la radiothérapie au cours des 6 derniers mois, ou de la chimiothérapie au cours des 12 derniers mois, ou de prendre des corticostéroïdes oraux [Hippisley-Cox *et al.*, 2023]. Des résultats similaires ont été obtenus chez la femme, à l'exception de la prise d'immunosuppresseurs qui s'ajoute à la liste. Les résultats de cette étude ont notamment servi à recalibrer l'outil de prédiction du risque [QCOVID](#) et à valider la performance de sa version 4. Par ailleurs, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) s'est basé notamment sur ces résultats pour formuler ses recommandations en [juin 2023](#).

Enfin, selon les plus récentes recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec ([CIQ](#)) pour la campagne de vaccination du printemps 2024, les personnes les plus susceptibles de développer des complications de la COVID-19 et pour qui le rappel vaccinal est recommandé sont les suivantes [Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), 2024] :

- personnes résidant en CHSLD, en RPA ou vivant dans d'autres milieux collectifs comportant une proportion élevée de personnes âgées et vulnérables;
- personnes âgées de 80 ans et plus;
- personnes âgées de six mois et plus immunodéprimées ou dialysées;
- personnes âgées de 60 à 79 ans, si elles n'ont jamais eu une infection au SRAS-CoV-2 confirmée, si elles vivent avec une maladie chronique ou si elles habitent dans une région isolée.

Par ailleurs, l'OMS a récemment proposé une stratification en fonction du niveau de risque des personnes. Trois niveaux de risque sont ainsi proposés : les personnes à risque élevé d'hospitalisation⁷ (personnes immunosupprimées); les personnes à risque modéré⁸ (p. ex. âge de 65 ans et plus, obésité, diabète et/ou maladie cardiopulmonaire chronique, maladie chronique des reins ou du foie, cancer actif, les personnes handicapées et celles qui présentent des comorbidités liées à une maladie chronique), et les personnes à faible risque d'être hospitalisées qui ne présentent pas de maladies ou de conditions augmentant la probabilité d'être hospitalisées en raison de la COVID-19 [WHO, 2023].

Perspective des parties prenantes

Selon les cliniciens consultés, les conditions à risque de complications de la COVID-19 sont l'immunosuppression, les hémoglobinopathies, l'obésité (surtout un indice de masse corporelle au-delà de 35), l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance hépatique chronique, le diabète (surtout si non contrôlé), l'hypertension artérielle avérée (surtout si non contrôlée), les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, l'insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle II à IV de la New York Heart Association (NYHA), les maladies pulmonaires chroniques et un âge de 60 ans ou plus.

⁷ Défini comme un risque d'admission à l'hôpital d'au moins 6 %.

⁸ Défini comme un risque d'admission à l'hôpital d'au moins 3 %.

À l'unanimité, les cliniciens consultés concèdent que le risque de développer des complications de la COVID est d'autant plus grand que les personnes présentent un âge avancé, plusieurs comorbidités ou une ou plusieurs des conditions de santé à risque élevé de complications non contrôlées.

Si les personnes atteintes d'immunosuppression sévère sont unanimement reconnues par les cliniciens consultés comme étant à risque élevé de complications de la COVID-19, plusieurs d'entre eux ont souligné que l'âge est un facteur de risque déterminant également, avec un risque accru de développer des complications à mesure que l'âge augmente. Pris isolément, l'âge est un facteur de risque important indépendamment de la présence de comorbidités – plus l'âge est avancé, plus la probabilité d'être admis à l'hôpital en raison de la COVID-19 s'accroît. Ce risque varie selon le nombre de comorbidités, mais aussi de l'immunité face à l'infection. Une immunité conférée par une infection antérieure et/ou la vaccination contre le SRAS-CoV-2 est un facteur qui contribue à diminuer ce risque. Toutefois, plus on s'éloigne de la dernière dose de vaccin, ou de la dernière infection, plus la protection s'estompe. Ainsi, il est important que les cliniciens soient sensibilisés au niveau de risque d'hospitalisation associé à différentes catégories de personnes selon leur âge, leur immunité et leurs comorbidités. La majorité estime que le risque modéré à hauteur de 3 % suggéré par l'OMS est pertinent.

Concernant la grossesse, les cliniciens consultés estiment qu'il est difficile de la ranger, isolément, comme une condition à risque de modéré à élevé de complications compte tenu de l'incertitude des données scientifiques disponibles à cet égard. Bien que des études aient démontré que la grossesse était un facteur de risque avant l'ère Omicron, et que l'infection était associée à des issues de grossesse défavorables, il demeure de l'incertitude à savoir si cela est toujours le cas dans le contexte épidémiologique actuel. C'est d'autant plus important que, d'après l'expérience de certains, les femmes enceintes n'ont jamais représenté un fardeau important dans les hôpitaux. Le manque de données scientifiques ne permet pas de prendre clairement position, d'autant plus qu'il s'agit d'une population pour qui l'usage des traitements précoces disponibles est hors indication. Pour ces raisons, l'avis d'un spécialiste en médecine materno-fœtale est conseillé pour cette population, selon les parties prenantes consultées.

Enfin, il a été unanimement reconnu que, en dépit des listes ou exemples de conditions de santé à risque d'évolution défavorable, le jugement clinique est important considérant que les conditions médicales ne sont pas toutes associées au même risque de complications, et qu'une même condition médicale n'est pas non plus nécessairement associée au même risque de complications selon les personnes. À moins de présenter un risque de modéré à élevé de complications de la COVID-19, la majorité des personnes infectées par le SRAS-CoV-2 n'auront pas besoin d'un traitement précoce contre la COVID-19.

2.2.6 Effet protecteur de la vaccination

L'évolution du SRAS-CoV-2 a conduit au début de l'année 2023 à l'émergence des variants de la sous-lignée XBB, dont le variant XBB.1.5 qui est devenu la souche dominante au Québec en juin 2023 [Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), 2023b]. Cette sous-lignée est très éloignée des antigènes codés dans les vaccins à ARNm monovalents et bivalents contre la COVID-19 utilisés précédemment. C'est pourquoi, le 15 juin 2023, la Food and Drug Administration (FDA) a proposé de modifier les vaccins à ARNm contre la COVID-19 pour inclure uniquement la souche XBB.1.5, plus près des souches virales en circulation [Food and Drug Administration (FDA), 2023]. Ainsi, les vaccins monovalents SPIKEVAX XBB.1.5 et COMIRNATY Omicron XBB.1.5 ont été approuvés par Santé Canada en septembre 2023 [Santé Canada, 2023a] et ils ont été recommandés par le CIQ pour la campagne de rappel contre la COVID-19 de l'automne 2023 [Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), 2023c].

Concernant l'efficacité spécifique au vaccin monovalent XBB.1.5, les seules données disponibles à ce jour sont issues d'une étude néerlandaise non révisée par les pairs où a été estimée une efficacité d'environ 71 % et 73 à prévenir une hospitalisation ou une admission aux soins intensifs en raison de la COVID-19, respectivement, chez les personnes de 60 ans et plus par rapport aux personnes qui n'avaient pas reçu ce nouveau vaccin monovalent [van Werkhoven *et al.*, 2024]. Toutefois, ces estimations ne représentent qu'une protection à très court terme, avec un suivi postvaccination inférieur à deux mois.

Concernant les données sur l'efficacité des vaccins bivalents à ARNm utilisés de l'automne 2022 jusqu'à l'été 2023, deux études américaines (VISION et IVY Network) ont évalué l'efficacité de ces vaccins pour prévenir les hospitalisations attribuables au variant XBB de la COVID-19 chez des adultes immunocompétents [Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2023]. Dans l'étude VISION, l'efficacité absolue d'une dose de rappel d'un vaccin bivalent pour prévenir l'hospitalisation associée au variant XBB était de 51 % comparativement à l'absence de vaccin au cours des trois mois suivants la vaccination, puis elle diminuait à 20 % après six mois. Par ailleurs, l'efficacité absolue d'une dose de rappel d'un vaccin bivalent pour prévenir une admission aux soins intensifs ou un décès attribuable au variant XBB était de 58 % comparativement à l'absence de vaccin au cours des trois mois suivant la vaccination, et elle se maintenait à 48 % après six mois. Les estimations de l'étude IVY Network sont plus nuancées.

L'efficacité absolue d'une dose de rappel d'un vaccin bivalent pour prévenir l'hospitalisation due aux variants BA.4/5 et BQ.1 était de 59 % et 63 %, respectivement, comparativement à l'absence de vaccin au cours des deux mois suivants la vaccination. Toutefois, l'efficacité absolue d'une dose de rappel d'un vaccin bivalent pour prévenir l'hospitalisation due au variant XBB était de 29 %, mais non statistiquement significative comparativement à l'absence de vaccin au cours des trois mois suivants la vaccination [Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2023]. Chez des adultes immunosupprimés, dans l'étude VISION, l'efficacité absolue d'une dose de rappel d'un vaccin bivalent pour prévenir l'hospitalisation entre septembre 2022 et mai 2023 était de

39 % comparativement à l'absence de vaccin au cours des quatre mois suivants la vaccination. Par contre, aucune efficacité statistiquement significative n'a été observée après six mois. Néanmoins, l'efficacité absolue d'une dose de rappel d'un vaccin bivalent pour prévenir une admission aux soins intensifs ou un décès était de 51 % comparativement à l'absence de vaccin, jusqu'à six mois suivant la vaccination [Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2023]. Il est par ailleurs important de prendre en considération certaines limites associées aux résultats sur l'efficacité des vaccins. La population nord-américaine étant aujourd'hui majoritairement immunisée contre la COVID-19, le nombre de doses de vaccins reçues, le délai écoulé depuis la dernière dose, mais également les éventuels antécédents d'infection peuvent influencer sur les résultats.

En effet, des données publiées avant l'émergence de la sous-lignée XBB rapportent que, chez des personnes non vaccinées, une infection antérieure par un autre variant qu'Omicron réduirait le risque d'hospitalisation liée à Omicron de 66 % [Carazo, 2022b]. Une autre étude réalisée chez des travailleurs du réseau de la santé du Québec a rapporté que, avec un antécédent de primo-infection, avoir reçu deux ou trois doses de vaccin ne changerait rien au risque d'infection par BA.2 et à la durée de la protection jusqu'à cinq mois [Carazo, 2022a]. Par ailleurs, une revue systématique avec méta-régression a rapporté qu'une immunité hybride avec primovaccination complète aurait une efficacité de 97,4 % contre le risque d'hospitalisation ou de COVID-19 sévère durant au moins 12 mois, et qu'une immunité hybride avec primovaccination complète et une dose de rappel auraient une efficacité de 95,3 % contre le risque d'hospitalisation ou de COVID-19 sévère durant au moins 6 mois. Cette étude a également rapporté que les personnes qui ont une immunité hybride ont une protection plus importante et plus durable que les personnes qui ont un historique d'infection, chez qui une efficacité de 74,6 % a été observée contre le risque d'hospitalisation ou de COVID-19 sévère durant au moins 12 mois, démontrant ainsi l'importance et l'efficacité de la vaccination chez les personnes qui ont un historique d'infection au SRAS-CoV-2 [Bobrovitz *et al.*, 2023].

La terminologie employée pour désigner le statut vaccinal d'une personne contre la COVID-19 varie grandement d'une autorité à l'autre. Au printemps 2022, le Comité sur l'immunisation du Québec et l'Institut national de santé publique du Québec ont proposé d'entrer dans une phase de consolidation périodique de l'immunité contre la COVID-19, à l'image de la stratégie des campagnes programmées de vaccination contre l'influenza⁹. Le CIQ a proposé d'employer le terme « vaccination de base contre la COVID-19 » pour définir le nombre de doses qu'un individu devrait avoir reçu pour développer une réponse immunitaire satisfaisante. Selon l'information sur le site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux, l'immunisation de base (ou vaccination de base) correspond à l'ensemble des immunisations jugées essentielles dans un programme de santé publique¹⁰. Selon l'âge, les antécédents médicaux et les antécédents d'infection

⁹ <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3220-vaccination-base-covid-19-consolidation-periodique-immunite.pdf> (site Web consulté le 10 septembre 2022).

¹⁰ <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/definitions/> (site Web consulté le 10 septembre 2022).

confirmée au SRAS-CoV-2, le nombre de doses est variable. Avec la consolidation périodique, les doses subséquentes viseraient à rehausser l'immunité, particulièrement l'immunité humorale qui décline avec le temps.

Perspective des parties prenantes

Selon les cliniciens consultés, la vaccination demeure l'option la plus efficace pour prévenir les complications de la COVID-19, et il est important de suivre les recommandations du CIQ concernant le calendrier de vaccination contre la COVID-19.

2.2.7 Fardeau associé aux hospitalisations attribuables à la COVID-19 depuis la circulation prédominante du variant Omicron

L'INSPQ a publié des données sur les hospitalisations attribuables à la COVID-19 entre le 4 septembre 2022 et le 17 juin 2023 [Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), 2023c]. Selon ces données, la grande majorité des admissions à l'hôpital concernaient des personnes de 60 ans et plus (environ 87 %) – 3,4 % ont été rapportées chez des enfants de moins d'un an. Tous âges confondus, la grande majorité des hospitalisations attribuables à la COVID-19 concernaient des personnes présentant une maladie chronique – p. ex. diabète, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires chroniques. Au total, seulement 2,4 % des hospitalisations attribuables à la COVID-19 ont été rapportées chez des personnes de 5 à 59 ans en bonne santé. Les auteurs du rapport concluent que la probabilité de contracter une infection grave nécessitant une hospitalisation est diminuée chez les personnes récemment vaccinées et celles qui ont une immunité hybride – conférée par la vaccination et une infection antérieure. Selon un rapport plus récent, au Québec, entre le 27 août 2023 et le 10 janvier 2024, les taux d'hospitalisation et de décès liés à la COVID-19 étaient particulièrement élevés chez les personnes de 80 ans et plus qui représentaient plus de la moitié des hospitalisations et environ 70 % des décès [Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), 2024].

Perspective des parties prenantes

Selon les cliniciens consultés, la probabilité de développer des complications graves des suites de l'infection a grandement diminué dans la population depuis Omicron. En raison de la proportion de plus en plus grande de personnes immunisées par la vaccination ou par des infections antérieures, cette diminution devrait se poursuivre avec le temps. Selon l'expérience des cliniciens consultés, les événements de COVID-19 sévères sont très majoritairement observés chez des personnes généralement âgées présentant des conditions à risque de complications, mais qui sont infectées pour la première fois. Par ailleurs, il a été rappelé que les taux d'hospitalisation sont très faibles aujourd'hui. Toutefois, selon les parties prenantes consultées, il est important de distinguer les personnes hospitalisées avec un SRAS-CoV-2 de celles hospitalisées en raison d'une pneumonie à la COVID-19. En effet, il n'est pas rare que des personnes âgées soient hospitalisées en raison d'une dégradation de leur état général attribuable à la COVID-19, mais sans pneumonie. Ces personnes sont généralement hospitalisées du fait qu'elles sont trop malades pour tolérer une COVID-19 à leur domicile. Dans ces cas de figure,

ces patients sont souvent considérés comme des cas de COVID-19 de légère à modérée, et ils sont traités comme les patients en ambulatoire dans le but d'éviter des complications, soit une prolongation de l'hospitalisation en raison d'une pneumonie attribuable à la COVID-19.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – GÉNÉRALITÉS SUR LA COVID-19

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant les facteurs de risque de la COVID-19 sévère et l'effet protecteur de la vaccination :

- La COVID-19 est une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire.
- À ce jour, le SRAS-CoV-2 n'est pas un virus saisonnier. Les cas d'infection et d'hospitalisation associés à la COVID-19 apparaissent tout au long de l'année.
- Le contexte épidémiologique évolue avec le temps en raison, notamment, des variants qui circulent et de l'efficacité vaccinale contre ces derniers ainsi que du statut vaccinal des personnes qui contractent l'infection.
- Distinguer la COVID-19 d'autres infections respiratoires (p. ex. [influenza](#); [pneumonie](#)) peut être complexe, car leurs symptômes sont souvent similaires.
- Prévenir les complications de la COVID-19 chez les personnes jugées plus à risque implique :
 - le contrôle des comorbidités;
 - la vaccination à jour (selon les recommandations du [Programme d'immunisation du Québec](#));
 - la détection rapide de l'infection par le SRAS-CoV-2;
 - le traitement optimal selon le niveau de risque individuel et la gravité de la COVID-19.
- Parmi les conditions qui augmentent le risque de complications de la COVID-19, on trouve, notamment :
 - immunosuppression sévère (niveau de risque : élevé);

- 60 ans et plus – le risque s'accroît avec l'âge indépendamment de la présence ou non d'une maladie ou condition concomitante (niveau de risque : modéré);
- maladie ou condition concomitante qui peuvent augmenter le risque de complications de la COVID-19, par exemple (niveau de risque : de faible à modéré) :
 - hémoglobinopathie;
 - insuffisance rénale chronique;
 - insuffisance hépatique chronique;
 - obésité (risque accru avec IMC ≥ 35);
 - diabète (risque accru si non contrôlé);
 - hypertension artérielle avérée (risque accru si non contrôlée);
 - maladie cardiovasculaire athérosclérotique;
 - insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle NYHA II à IV;
 - maladie pulmonaire chronique (p. ex. MPOC, asthme sévère).
- Le risque de développer des complications de la COVID-19 est d'autant plus grand si la personne présente un âge avancé et/ou plusieurs comorbidités, surtout si ces dernières ne sont pas contrôlées par la médication.
- L'immunité conférée par une infection antérieure et/ou la vaccination contre le SRAS-CoV-2 est un facteur qui contribue à diminuer le risque de complications de la COVID-19. Toutefois, plus on s'éloigne de la dernière dose de vaccin, ou de la dernière infection, plus la protection s'estompe.

2.3 Appréciation de la condition de santé

2.3.1 Symptomatologie et sévérité de la maladie

Les symptômes de la COVID-19 peuvent apparaître de 2 à 14 jours après l'exposition au SRAS-CoV-2, et leur nature ainsi que leur intensité peuvent varier en fonction du variant responsable de l'infection ou du statut vaccinal [CDC, 2024; John Hopkins Medicine, 2023; Chalmers *et al.*, 2021].

Selon les guides de pratique clinique (GPC) retenus, fièvre, toux, fatigue, myalgie, anosmie, agueusie ou dyspnée sont les symptômes les plus souvent rapportés par les personnes atteintes de la COVID-19. D'autres symptômes non spécifiques tels que maux de gorge, maux de tête, frissons, diarrhée, vomissements ou rhinorrhée ont également été signalés. Par ailleurs, des symptômes atypiques peuvent être présents chez les personnes âgées – p. ex. confusion, fatigue, détérioration non spécifique de l'état de santé, augmentation des handicaps [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NIH, 2024; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Chalmers *et al.*, 2021].

Dans tous les GPC retenus, la sévérité de la maladie est définie de légère à critique en se basant sur l'échelle de progression clinique définie par l'OMS en 2020 [WHO Working Group on the Clinical Characterisation Management of Covid-infection, 2020].

Une COVID-19 légère est définie par une infection asymptomatique ou symptomatique, sans besoin d'assistance ou d'hospitalisation. Elle est notamment caractérisée par une absence de dyspnée et un taux de saturation en oxygène de 94 % et plus.

Une COVID-19 modérée est définie par un état de santé qui requiert une hospitalisation à l'étage, sans besoin d'oxygénation ou avec oxygénation à faible débit par masque ou lunette nasale. Elle est notamment caractérisée par des signes de maladie respiratoire des voies inférieures (p. ex. dyspnée) et un état clinique stable.

Une COVID-19 de sévère à critique est définie par un état de santé qui requiert une hospitalisation à l'étage ou aux soins intensifs, de l'oxygénation à haut débit, de l'assistance respiratoire non invasive ou invasive, ou ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle). Elle est notamment caractérisée par une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 30 respirations/min ou un infiltrat pulmonaire supérieur à 50 % à l'imagerie, et une détérioration de l'état de santé qui peut conduire à une détresse respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une hypotension, une défaillance d'organe, et ultimement au décès [BCCDC, 2024; NIH, 2024; Schulman *et al.*, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Bartoletti *et al.*, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022; Bartoletti *et al.*, 2021].

2.3.2 Conditions de santé à exclure

Selon le GPC de Johns Hopkins, la COVID-19 est difficile à distinguer d'autres infections respiratoires virales telles que l'influenza, une infection par le virus respiratoire syncytial ou une pneumonie. Il est également recommandé d'envisager une embolie pulmonaire, une infection aiguë du myocarde ou une crise thoracique selon les symptômes de la personne [John Hopkins Medicine, 2023].

Perspective des parties prenantes

Les cliniciens consultés ont mentionné que leur pratique est en concordance avec l'information issue de la littérature. Néanmoins, des précisions ont été apportées.

Concernant la présentation clinique, il a été réitéré que le SDRA fait partie de l'évolution possible de la maladie, bien que ça soit de plus en plus rare avec l'immunité acquise dans la population générale. Dans le contexte actuel, la majorité des patients hospitalisés sont des personnes âgées admises avec une hypoxémie ou une détérioration de leur état général, bien qu'il soit peu fréquent que leur admission aux soins intensifs soit nécessaire. Les cas très sévères sont en effet beaucoup plus rares depuis Omicron et ils sont liés à des personnes qui présentent une immunosuppression sévère. Selon des cliniciens consultés, les rares cas de SDRA observés au cours des 12 derniers mois concernaient des personnes qui avaient reçu une greffe de poumons et dont l'état nécessitait une prise en charge particulière.

Selon les avis recueillis, tous les virus respiratoires font partie des diagnostics différentiels de la COVID-19, en plus de la coqueluche, la bronchite aiguë, une exacerbation aiguë de l'asthme ou de la MPOC, une embolie pulmonaire, une insuffisance cardiaque congestive, une pharyngite-amygdalite, une pneumonie ou une rhinosinusite aiguë.

Concernant la détermination de la gravité de la maladie, l'échelle ordinale de l'OMS reste utile dans le contexte actuel de la COVID-19 en milieu hospitalier, d'autant plus que toutes les études sur les traitements pharmacologiques sont basées sur cette échelle.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – APPRÉCIATION DE LA CONDITION DE SANTÉ

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant la symptomatologie, la sévérité de la COVID-19 et les diagnostics différentiels :

- Les symptômes et signes les plus fréquents associés au SRAS-CoV-2 sont :
 - symptômes respiratoires :
 - dyspnée
 - fièvre
 - frissons
 - rhinorrhée
 - toux

- symptômes gastro-intestinaux :
 - diarrhée,
 - vomissements,
 - autres :
 - anosmie ou agueusie
 - céphalées
 - fatigue
 - maux de gorge
 - myalgie
- Les signes et symptômes peuvent différer en fonction du variant ou du sous-variant responsable de l'infection.
- Certaines conditions de santé peuvent présenter des symptômes et signes similaires à ceux de la COVID-19.
- Parmi les diagnostics différentiels de la COVID-19, on trouve, notamment :
 - coqueluche;
 - embolie pulmonaire;
 - infection des voies respiratoires par d'autres virus respiratoires, qui peuvent également causer :
 - bronchite aiguë
 - exacerbation aiguë de l'asthme ou de la MPOC
 - infections respiratoires virales
 - pharyngite-amygdalite
 - pneumonie
 - rhinosinusite aiguë d'origine virale
 - insuffisance cardiaque congestive;
 - pharyngite-amygdalite bactérienne;
 - pneumonie bactérienne.

2.4 Examens paracliniques

2.4.1 Analyses de biologie médicale

En raison du caractère hautement transmissible du SRAS-CoV-2 [Liu *et al.*, 2020b], les tests de dépistage sont des outils importants pour détecter les cas de COVID-19 et lutter contre la maladie.

Considérant l'évolution du contexte épidémiologique et puisqu'une majorité de personnes ont été vaccinées ou ont déjà été infectées par le SRAS-CoV-2, un test diagnostique de la COVID-19 est recommandé par le BC Centre for Disease Control (BCCDC) pour les personnes qui répondent aux deux critères suivants [BCCDC, 2024] :

- un nouveau symptôme ou un symptôme aggravé compatible avec la COVID-19; et
- lorsque le test de la COVID-19 est cliniquement indiqué (c'est-à-dire lorsqu'un résultat positif aurait un impact sur le traitement), comme pour les personnes hospitalisées de tout âge, les femmes enceintes et les personnes admissibles à un traitement en ambulatoire.

Un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) est indiqué pour les patients dans les établissements de soins aigus, les personnes immunosupprimées ainsi que pour la surveillance des variants [BCCDC, 2024].

Toutefois, les résultats positifs au test antigénique rapide sont acceptables pour amorcer le traitement, et aucun test de confirmation n'est requis pour les personnes en milieu ambulatoire. Si un test antigénique est négatif et que la suspicion clinique reste élevée, les personnes peuvent répéter un test antigénique ou les cliniciens peuvent demander un TAAN [BCCDC, 2024; NIH, 2024; WHO, 2023].

Pour les deux types de test, un prélèvement nasopharyngé ou naso-oropharyngé est majoritairement recommandé [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NIH, 2024; WHO, 2023], alors qu'il est également possible de réaliser un TAAN à partir d'un échantillon salivaire [CDC, 2024].

En fonction de l'épidémiologie locale et des symptômes cliniques, l'OMS recommande la recherche d'autres étiologies potentielles – p. ex. grippe, paludisme, dengue, fièvre typhoïde [WHO, 2023].

2.4.2 Imagerie médicale

Aucun des GPC retenus ne recommande l'usage de routine de l'imagerie pour établir le diagnostic de la COVID-19. Selon le guide de Johns Hopkins, la tomodensitométrie (TDM) thoracique peut révéler des atteintes pulmonaires avant le développement des symptômes, mais elle serait davantage pertinente chez les personnes hospitalisées pour suivre l'évolution de l'atteinte pulmonaire des cas de COVID-19 de sévères à critiques [Johns Hopkins Medicine, 2023].

2.4.3 Oxymètre

Selon trois des GPC retenus, l'usage d'un oxymètre peut être envisagé chez des personnes à risque de complication de la COVID-19 ou qui ont un historique de difficultés respiratoires [NICE, 2024; NIH, 2024; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]. Toutefois, le NIH souligne que les résultats peuvent être compromis par différents facteurs – p. ex. pigmentation, épaisseur ou température de la peau; circulation sanguine, tabac, vernis à ongles – et que les signes et symptômes de la personne sont davantage à considérer qu'un résultat brut de saturation en oxygène [NIH, 2024].

Perspective des parties prenantes

Bien que leur pratique soit en concordance avec l'information issue de la littérature, les cliniciens consultés sont d'avis que les examens physiques et paracliniques, ou les analyses de laboratoire, font partie de la routine des cliniciens qui n'ont pas besoin d'un guide pour leur rappeler quoi faire en présence d'une infection respiratoire comme la COVID-19. Par ailleurs, il a été mentionné qu'aucun test antigénique ou TAAN n'est réalisé si aucun traitement précoce contre la COVID-19 ou l'influenza n'est prescrit. En effet, les cliniciens n'ont pas besoin de savoir de quelle infection respiratoire il s'agit lorsque seul un traitement de soutien est offert à la personne.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – EXAMENS PARACLINIQUES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant les examens paracliniques.

- Identifier l'agent infectieux, surtout dans un contexte de cocirculation de virus respiratoires, est important pour traiter judicieusement et rapidement les personnes à risque de complications.
- Lorsqu'une personne qui se présente avec un syndrome d'allure grippale est à risque de complications d'une infection respiratoire telles que la COVID-19 ou [l'influenza](#), il est important de recourir rapidement à un test de détection antigénique ou d'amplification des acides nucléiques, car la fenêtre pour amorcer le traitement est étroite.

2.5 Principes de traitement

2.5.1 Traitement des personnes atteintes de la COVID-19 légère, non hospitalisées ou hospitalisées pour une autre raison

Les options thérapeutiques disponibles pour le traitement précoce des personnes à risque de complications se distinguent par leur mode d'action, les profils d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses ainsi que leurs modes d'administration. Par ailleurs, l'usage optimal des traitements disponibles doit prendre en considération la situation épidémiologique, le statut vaccinal et les variants en circulation [BCCDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; IDSA, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]. En effet, seules les personnes à haut risque de COVID-19 sévère sont admissibles aux traitements précoces contre la COVID-19, et la définition d'une personne à haut risque associé à la COVID-19 sévère est variable selon les organisations. Un âge avancé, la présence d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire, d'une hémoglobinopathie, le recours à l'hémodialyse, et, dans une moindre mesure, une insuffisance rénale ou hépatique chronique, un diabète, une hypertension artérielle, une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, l'obésité (particulièrement avec un indice de masse corporelle [IMC] supérieur ou égal à 35) ou une maladie respiratoire chronique sont considérés comme des facteurs de risque, comme indiqué précédemment. La grossesse est parfois reconnue comme une condition à risque de complications de la COVID-19 en raison, notamment, d'un risque accru de prééclampsie, de naissance par césarienne d'urgence et d'hospitalisation prolongée après la naissance [BCCDC, 2024; NIH, 2024; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023]. En outre, la majorité des organisations internationales n'emploient plus la notion de personnes non vaccinées ou vaccinées, alors que certaines considèrent l'absence de rappel vaccinal au cours des 6 à 9 mois comme un facteur de risque, notamment chez les personnes âgées ou atteintes d'une ou plusieurs comorbidités [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023].

2.5.1.1 Nirmatrelvir/ritonavir

Dans tous les GPC retenus, le nirmatrelvir/ritonavir est recommandé comme traitement précoce de première intention, au cours des cinq jours suivant l'apparition des symptômes et s'il n'y a pas de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses avec le ritonavir. La posologie recommandée est 300 mg de nirmatrelvir (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg) BID PO. Chez les personnes qui présentent une insuffisance rénale modérée, la posologie recommandée est 150 mg de nirmatrelvir / 100 mg de ritonavir BID PO durant cinq jours [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; HAS, 2023; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Bartoletti *et al.*, 2022; Kaduszkiewicz *et al.*, 2022; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Ontario Health, 2022; Qaseem *et al.*, 2022; Yamakawa

et al., 2022]. Bien que cela soit contre-indiqué dans la monographie de produit, la Colombie-Britannique, l'Ontario et la Suisse envisagent l'usage de la combinaison antivirale chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou en dialyse [BCCDC, 2024; Société suisse des maladies infectieuses, 2023; Ontario Health, 2022], ce que l'INESSS a aussi conseillé en 2022. Chez les personnes qui présentent une insuffisance rénale sévère, ou une insuffisance rénale terminale (hémodialyse) et qui pèsent 40 kg ou plus, la posologie recommandée est 300 mg de nirmatrelvir DIE PO (une fois par jour, *per os*) au jour 1, puis 150 mg DIE durant 4 jours, en combinaison avec 100 mg de ritonavir DIE PO durant 5 jours. Chez les personnes de moins de 40 kg qui ont une insuffisance rénale terminale (hémodialyse), il est recommandé d'administrer le traitement antiviral à raison de 150 mg de nirmatrelvir / 100 mg de ritonavir DIE PO aux jours 1, 3 et 5. Par ailleurs, le traitement des personnes atteintes d'une insuffisance rénale terminale doit être administré après la dialyse, aux jours de dialyse [Société suisse des maladies infectieuses, 2023; Ontario Health, 2022]. Toutefois, selon le guide de la Colombie-Britannique, les personnes en dialyse peuvent recevoir la même posologie que celles atteintes d'une insuffisance rénale sévère, indépendamment de leur poids à l'amorce du traitement [BCCDC, 2024].

Bien que cela soit contre-indiqué durant la grossesse, trois des guides retenus estiment que l'usage de nirmatrelvir/ritonavir peut être envisagé au cas par cas après décision d'une équipe multidisciplinaire [BCCDC, 2024; John Hopkins Medicine, 2023; WHO, 2023].

Quatre des guides retenus estiment, chez les enfants de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg et qui sont à haut risque de COVID-19 sévère, qu'un traitement précoce avec la combinaison nirmatrelvir/ritonavir peut être envisagé au cas par cas après décision d'une équipe multidisciplinaire [BCCDC, 2024; NIH, 2024; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023].

Chez les personnes présentant une immunosuppression avec une COVID-19 symptomatique prolongée et une réplication continue du SRAS-CoV-2, le NIH recommande un traitement plus long ou plusieurs traitements avec du nirmatrelvir/ritonavir. Toutefois, aucune recommandation n'est faite quant à la prolongation de la durée du traitement ou au nombre de traitements à envisager, et cela en raison du manque de données probantes [NIH, 2024]. En effet, des mutations résistantes au nirmatrelvir/ritonavir ont été observées chez des patients immunosupprimés atteints d'une infection persistante. Une étude réalisée *in vitro* a révélé que des mutations dans la poche de liaison à la protéase principale (Mpro) empêchent la liaison du nirmatrelvir, permettant ainsi aux souches mutantes de résister au traitement antiviral [Duan *et al.*, 2023].

Par ailleurs, le NICE et le NIH envisagent également l'usage du nirmatrelvir/ritonavir après une infection symptomatique au SRAS-CoV-2 chez des personnes initialement hospitalisées pour une autre raison que la COVID-19 [NICE, 2024; NIH, 2024].

Selon trois des GPC retenus, le nirmatrelvir/ritonavir ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique terminale (Child-Pugh C) [BCCDC, 2024; NIH, 2024; IDSA,

2023]. L'usage du nirmatrelvir/ritonavir est également contre-indiqué chez les personnes qui ont des antécédents de réaction d'hypersensibilité d'importance clinique (p. ex. nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson) à ses ingrédients actifs (nirmatrelvir ou ritonavir) ou à tout autre ingrédient qui entre dans sa composition. Par ailleurs, l'usage concomitant de nirmatrelvir/ritonavir et d'inducteurs puissants de la CYP3A, ou celui de médicaments dont la clairance dépend fortement du cytochrome CYP3A et qui sont associés à des réactions graves et/ou potentiellement mortelles lorsque leur concentration plasmatique est élevée, est contre-indiqué [BCCDC, 2024; NIH, 2024; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023].

En effet, l'usage du nirmatrelvir/ritonavir requiert une vigilance particulière afin, notamment, de vérifier l'histoire médicamenteuse de la personne, déterminer les interactions médicamenteuses potentielles ou encore prescrire les éventuels ajustements requis des médicaments concomitants. En plus de la [monographie de produit](#) et des outils d'analyse d'interactions médicamenteuses usuels (Micromedex, Lexicomp, [le guide thérapeutique VIH/VHC](#), [Liverpool University COVID-19 drug interactions](#)), plusieurs organisations ont publié des guides pour la gestion des interactions médicamenteuses et des éventuels ajustements requis afin d'aider les cliniciens qui font usage de nirmatrelvir/ritonavir [BCCDC, 2022; IDSA, 2022; NIH, 2022; Science table COVID-19 advisory for Ontario, 2022].

Une vigilance particulière est également recommandée pour l'usage du nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale de modérée à terminale et chez lesquelles un ajustement posologique est nécessaire [BCCDC, 2024; NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; IDSA, 2023; Société suisse des maladies infectieuses, 2023; Ontario Health, 2022].

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'usage du nirmatrelvir/ritonavir sont dysgueusie, diarrhée, hypertension ou myalgie [NIH, 2024; Pfizer, 2023; WHO, 2023].

Selon la monographie canadienne, l'usage du nirmatrelvir/ritonavir chez des patients qui reçoivent des médicaments métabolisés par la CYP3A peut conduire à de graves interactions médicamenteuses. De telles interactions peuvent entraîner des effets indésirables d'importance clinique susceptibles d'aboutir à des manifestations sévères qui menacent le pronostic vital ou qui sont fatales, attribuables à une exposition accrue aux médicaments administrés en concomitance avec l'association antivirale; des effets indésirables d'importance clinique attribuables à une exposition accrue au nirmatrelvir/ritonavir; une perte de l'effet thérapeutique du nirmatrelvir/ritonavir et possiblement l'apparition d'une résistance virale. Par ailleurs, des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris urticaire, œdème de Quincke, dyspnée, éruptions cutanées légères et prurit) ont été signalées à la suite de l'usage du nirmatrelvir/ritonavir. Des cas d'anaphylaxie, de NET (*Neutrophil Extracellular Trap*) et de syndrome de Stevens-Johnson ont également été recensés chez des patients qui avaient reçu l'un des médicaments qui composent la combinaison antivirale. Enfin, des cas d'élévation des taux de transaminases, d'hépatite clinique et d'ictère ont été observés chez des patients

qui recevaient du ritonavir. Par conséquent, il faut administrer le nirmatrelvir/ritonavir avec prudence en cas de maladie hépatique, d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques ou d'hépatite préexistante [Pfizer, 2023].

La U.S. Food and Drug Administration et Santé Canada ont diffusé de l'information de vigilance après le signalement de rebonds de la COVID-19 suivant l'utilisation du paxlovid, mais les données cliniques ne permettent pas d'associer l'usage du nirmatrelvir/ritonavir aux rebonds de la COVID-19 [Santé Canada, 2023b; U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2023]. Une publication des CDC qui a comparé les rebonds de la COVID-19 chez des personnes qui ont reçu l'association antivirale, comparativement aux personnes non traitées, n'a pas permis d'associer l'usage du nirmatrelvir/ritonavir à une augmentation statistiquement significative du risque de rebond viral. Par ailleurs, aucune hospitalisation ni aucun décès n'ont été rapportés parmi les patients ambulatoires qui ont connu un rebond viral, car leurs signes et symptômes de la COVID-19 étaient légers [Smith *et al.*, 2023].

À l'instar des GPC, la réponse rapide publiée par l'INESSS en date du 19 décembre 2023 rapporte que le nirmatrelvir/ritonavir est un traitement précoce contre la COVID-19, qui est efficace et sécuritaire. L'usage de l'association antivirale, comparativement à un placebo ou à l'absence de traitement, est en effet associé à une diminution du risque d'hospitalisation ou de décès des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque de développer des complications de la maladie – Annexe J du document *Annexes complémentaires* - niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité : de modéré à élevé [INESSS, 2024b].

Perspective des parties prenantes

Concernant les données sur l'efficacité du nirmatrelvir/ritonavir en contexte de vie réelle, les cliniciens étaient unanimes : la prise de l'antiviral semble apporter des bénéfices dans toutes les populations étudiées, indépendamment du statut vaccinal ou de l'âge des participants à l'amorce du traitement.

Concernant les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou qui ont recours à l'hémodialyse, les cliniciens reconnaissent que peu de données sont disponibles, mais ils estiment qu'aucune donnée sur la toxicité ne permet d'aller à l'encontre de l'usage de cette thérapie dans cette population. Pour les cliniciens consultés, le risque de toxicité est faible et la possibilité d'offrir du nirmatrelvir/ritonavir serait particulièrement la bienvenue chez les personnes en dialyse à qui il est problématique d'administrer du remdésivir. Concernant la posologie du nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère, les cliniciens sont favorables à la posologie recommandée par le panel de cliniciens de l'Ontario, soit 300 mg de nirmatrelvir + 100 mg de ritonavir au jour 1, puis 150 mg de nirmatrelvir + 100 mg de ritonavir DIE durant 4 jours.

Par ailleurs, les cliniciens sont unanimes à ne pas prescrire de nirmatrelvir/ritonavir aux personnes qui ont reçu une greffe en raison du risque de toxicité associé à l'immunosuppresseur tacrolimus.

Concernant les enfants, selon les cliniciens consultés, un adolescent qui présente une immunosuppression sévère est moins à risque de complications graves qu'un adulte. Il a par ailleurs été mentionné qu'en pratique, pour être potentiellement admissible à recevoir le nirmatrelvir/ritonavir, les adolescents de 12 à 17 ans doivent avoir une immunosuppression sévère en plus d'une autre condition à risque de complications. Ainsi, sans autre facteur de risque de complications, les adolescents de 12 à 17 ans atteints d'immunosuppression sévère ne devraient pas être retenus comme une population à risque élevé d'hospitalisation. L'usage du nirmatrelvir/ritonavir étant en dehors de l'indication officielle, l'avis d'un spécialiste en infectiologie ou en immunologie pédiatrique demeure important avant de prescrire le traitement aux enfants et adolescents, selon les avis recueillis.

À l'instar du guide de la Colombie-Britannique¹¹, les cliniciens consultés ont rapporté qu'il est possible d'écraser les comprimés de nirmatrelvir et de ritonavir afin d'en faciliter l'administration en cas de dysphagie.

Concernant la durée après laquelle une personne pourrait recevoir un nouveau traitement de nirmatrelvir/ritonavir à la suite d'une réinfection, les cliniciens étaient unanimes à proposer une durée de trois mois chez une personne immunocompétente. La justification de ce délai est basée sur l'intervalle recommandé entre une infection au SRAS-CoV-2 et la vaccination, soit trois mois également.

Il a par ailleurs été réitéré que des dangers sont associés aux interactions médicamenteuses. En effet, les interactions médicamenteuses liées à l'usage du nirmatrelvir/ritonavir sont très complexes et variées, et il est dangereux de les négliger ou de les minimiser selon les parties prenantes consultées. Les pharmaciens sont pleinement habilités à gérer cet aspect, d'après les commentaires recueillis. Par ailleurs, un suivi par le pharmacien d'officine en fin de traitement peut s'avérer utile si des modifications médicamenteuses significatives sont apportées à l'amorce du traitement. Actuellement, certaines consultations à l'urgence pourraient être évitées si les gens à risque de modéré à élevé de complications connaissaient l'existence d'un traitement. De l'avis des cliniciens consultés, beaucoup de personnes potentiellement admissibles à un traitement, en raison de leur état de santé ou de leur âge, ne savent pas qu'elles devraient au moins consulter un clinicien en cas d'infection. En plus de la méconnaissance du public concernant la disponibilité d'un traitement, l'accès facilité aux tests rapides ou à la RT-PCR via les points de services locaux est une question qu'il est important d'aborder.

2.5.1.2 Remdésivir

Dans tous les GPC retenus, un traitement précoce par remdésivir est recommandé comme une option alternative, lorsque le nirmatrelvir/ritonavir est indisponible, contre-indiqué ou qu'une interaction médicamenteuse avec le ritonavir ne permet pas son usage. De façon unanime, il est recommandé d'administrer le remdésivir au cours des

¹¹ http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/COVID-treatment/Crushing_Paxlovid.pdf (page consultée le 21 mars 2024).

sept jours suivant l'apparition des symptômes à raison de 200 mg IV DIE au jour 1, puis 100 mg IV DIE aux jours 2 et 3 [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; HAS, 2023; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Bartoletti *et al.*, 2022; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Qaseem *et al.*, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022]. En raison de son mode d'action, la capacité de neutralisation du remdésivir n'est pas compromise par les différents variants du SRAS-CoV-2. Même s'il est contre-indiqué chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère, trois des guides retenus permettent l'administration du remdésivir après décision d'une l'équipe multidisciplinaire [BCCDC, 2024; NIH, 2024; Société suisse des maladies infectieuses, 2023], ce que l'INESSS a aussi conseillé en 2022. La Colombie-Britannique recommande alors d'administrer le remdésivir à raison de 200 mg IV DIE au jour 1, puis 100 mg IV 48 à 72 heures plus tard [BCCDC, 2024].

Bien que contre-indiqué durant la grossesse, cinq des guides retenus estiment que l'usage du remdésivir peut être envisagé au cas par cas après décision d'une équipe multidisciplinaire [BCCDC, 2024; NICE, 2024; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023].

Quatre des guides retenus estiment, chez les enfants à haut risque de COVID-19 sévère, qu'un traitement précoce avec le remdésivir peut être envisagé au cas par cas après décision d'une équipe multidisciplinaire [BCCDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]. Le NICE considère par ailleurs l'usage de remdésivir chez les enfants à haut risque de COVID-19 sévère qui sont hospitalisés pour une raison autre que la COVID-19, dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes [NICE, 2024].

Chez les personnes qui présentent une immunosuppression et qui ont une COVID-19 symptomatique prolongée et une réplication continue du SRAS-CoV-2, le NIH recommande un traitement plus long ou plusieurs traitements avec du remdésivir. Toutefois, aucune recommandation n'est faite quant à la durée du traitement prolongé ou au nombre de traitements à envisager, et cela en raison du manque de données probantes [NIH, 2024].

Par ailleurs, le NICE et le NIH considèrent également l'usage du remdésivir durant trois jours après une infection symptomatique au SRAS-CoV-2 chez des personnes initialement hospitalisées pour une autre raison que la COVID-19 [NICE, 2024; NIH, 2024].

Selon trois des GPC retenus, le remdésivir ne doit pas être administré en présence d'un niveau d'ALT (alanine aminotransférase) supérieur ou égal à cinq fois la limite supérieure normale (LSN) à l'amorce du traitement [BCCDC, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; John Hopkins Medicine, 2023]. Trois autres guides recommandent de cesser le traitement si le niveau d'ALT devient 10 fois supérieur à celui de la LSN [NIH, 2024; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023].

De plus, une vigilance particulière est recommandée avant l'administration du remdésivir aux personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère [BCCDC, 2024; NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; WHO, 2023].

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'usage du remdésivir sont l'élévation de l'ALT, les atteintes rénales aiguës, la bradycardie sinusale et les effets indésirables liés à la perfusion comme les nausées, les vomissements, l'hypotension et la tachycardie [NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; Gilead Sciences, 2023; John Hopkins Medicine, 2023].

Selon la monographie canadienne, le remdésivir ne devrait pas être administré aux patients qui présentent une insuffisance hépatique, à moins que les avantages potentiels ne l'emportent sur les risques. Il est recommandé de ne pas entreprendre le traitement chez les patients qui présentent un taux initial d'ALT supérieur ou égal à cinq fois la LSN et de l'interrompre si un patient présente un taux d'ALT supérieur ou égal à cinq fois la LSN durant le traitement. Par ailleurs, l'usage du remdésivir pourrait être associé à de la toxicité rénale, et le DFG_e (débit de filtration glomérulaire estimé) doit être déterminé chez tous les patients avant d'instaurer le traitement avec le remdésivir et durant le traitement, selon l'appréciation clinique. Il est recommandé de ne pas administrer l'antiviral aux patients qui ont un DFG_e inférieur à 30 mL/min/1,73m² et de l'interrompre immédiatement si le DFG_e baisse sous le seuil de 30 mL/min/1,73m² en cours de traitement [Gilead Sciences, 2023].

Santé Canada effectue une surveillance continue de l'innocuité du remdésivir au Canada¹², basée sur l'examen des données continues fournies par le fabricant. En date du 18 août 2021, après examen des renseignements disponibles sur le risque de bradycardie sinusale associé à l'usage du remdésivir, Santé Canada a conclu qu'il pourrait exister un lien entre l'usage du remdésivir et le risque de bradycardie sinusale¹³. Santé Canada a ainsi demandé au fabricant du remdésivir de mettre à jour les renseignements canadiens sur l'innocuité du médicament afin d'y inclure le risque de bradycardie sinusale.

À l'instar des GPC, la réponse rapide publiée par l'INESSS en date du 19 février 2024 rapporte que le remdésivir est un traitement précoce contre la COVID-19 efficace et sécuritaire. L'usage de l'antiviral, comparativement à un placebo ou à l'absence de traitement, est en effet associé à une diminution du risque d'hospitalisation ou de décès des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque de développer des complications de la maladie – (Annexe K du document *Annexes complémentaires* – niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité : de faible à modéré) [INESSS, 2024a].

¹² <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/traitements/remdesivir/surveillance.html> (page consultée le 17 août 2023).

¹³ <https://vaccin-covid.canada.ca/info/resume-examen-innocuite-detail.html?linkID=SSR00271> (page consultée le 17 août 2023).

Perspective des parties prenantes

Concernant les données sur l'efficacité du remdésivir en vie réelle, les cliniciens étaient unanimes à dire que l'antiviral est une alternative efficace au nirmatrelvir/ritonavir, et ce, dans toutes les populations. Par contre, ils reconnaissent que le remdésivir, en contexte de traitement précoce de la COVID-19, a été moins étudié que le nirmatrelvir/ritonavir.

Des enjeux liés à l'administration ont toutefois été soulevés, puisque ce traitement nécessite trois perfusions intraveineuses au cours de trois journées consécutives. Cela implique le déplacement d'une personne infectée en milieu de soins à trois reprises, avec les conséquences que cela implique – risque de contamination, caractère chronophage pour le patient et/ou son proche aidant – en plus de l'utilisation des ressources liée à la préparation et à l'administration du médicament et au suivi clinique subséquent requis. Selon les cliniciens de première ligne consultés, la prescription de remdésivir en ambulatoire est très rare, voire inexistante. La trajectoire n'est en effet pas bien connue par les pharmaciens communautaires qui ne sont pas tous inscrits à un comité régional des services pharmaceutiques (CRSP). Le canal de communication via le CRSP devrait être le canal principal, mais ce n'est pas la réalité du terrain à ce jour. Plus que le CRSP, les pharmaciens communautaires communiquent en général avec les centres hospitaliers de leur région et les pharmacies d'établissements qui leur communiquent l'information nécessaire à la prise en charge des personnes infectées par le SRAS-CoV-2 et qui sont admissibles à un traitement précoce. Par ailleurs, une problématique associée à l'attente avant de recevoir du remdésivir a également été mentionnée. En effet, un délai de 8 jours a été rapporté à la suite d'ordonnances de remdésivir en ambulatoire, alors que le traitement doit, idéalement, être administré au cours des 7 jours suivant l'apparition des symptômes.

Concernant la possibilité de prescrire du remdésivir aux personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou qui ont recours à l'hémodialyse, les cliniciens considèrent que les données disponibles sur les personnes hospitalisées ne permettent pas d'aller à l'encontre de l'usage de cette thérapie dans cette population et que ces résultats soutiennent également l'usage du remdésivir chez des personnes non hospitalisées à l'amorce du traitement. Certains des cliniciens consultés administrent le remdésivir en milieu ambulatoire à cette population et ils ont rapporté qu'aucun suivi particulier n'est à recommander, comparativement à des personnes dont les reins sont en meilleure condition.

Au regard de la durée de l'observation du patient après une perfusion de remdésivir, la majorité des cliniciens consultés ont rapporté qu'en général une durée de 30 à 60 min est observée après un traitement pharmacologique par perfusion de remdésivir ou d'un autre traitement par voie intraveineuse (IV).

2.5.1.3 Sotrovimab

Considérant la baisse d'activité neutralisante in vitro contre les souches en circulation au Québec et l'existence d'autres options accessibles, l'INESSS a retiré le sotrovimab des options de traitement précoce contre la COVID-19. Toutefois, l'information extraite des guides de pratique clinique retenus est résumée ci-dessous.

Avec l'apparition du variant BA.2, la FDA a annulé l'autorisation de l'usage du sotrovimab aux États-Unis en raison d'une baisse de son activité neutralisante *in vitro* contre certains variants Omicron¹⁴. En conséquence, six guides ne recommandent pas son usage en traitement précoce contre la COVID-19 [NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; IDSA, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022]. Des données d'études observationnelles ont depuis rapporté que le sotrovimab demeure efficace dans la vie réelle contre plusieurs variants Omicron (p. ex. BA.2, BA.4, BA.5, BQ.1.1, XBB.1.5) avec lesquels une baisse d'activité neutralisante *in vitro* a été rapportée [Bruel *et al.*, 2023; Cheng *et al.*, 2023; Evans *et al.*, 2023; Johnson *et al.*, 2023; Manciuilli *et al.*, 2023; Patel *et al.*, 2023; Tibble *et al.*, 2023; Zheng *et al.*, 2023; Zheng *et al.*, 2022]. Ainsi, dans sept des GPC retenus, un traitement précoce par sotrovimab est recommandé comme une option alternative, lorsque les antiviraux sont indisponibles ou contre-indiqués, et que les données épidémiologiques ou les données de neutralisation *in vitro* rapportent que l'anticorps est efficace contre les variants prédominants [BCCDC, 2024; NICE, 2024; HAS, 2023; Bartoletti *et al.*, 2022; Kaduszkiewicz *et al.*, 2022; Qaseem *et al.*, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022]. Il est recommandé d'administrer le sotrovimab au cours des cinq jours suivant l'apparition des symptômes à raison d'une injection unique de 500 mg IV. Puisque les données disponibles (précliniques et patients hospitalisés) ne soulèvent pas de préoccupation quant à l'innocuité d'une dose de 1 g, que des données *in vitro* et *in vivo* suggèrent une meilleure efficacité avec 1 g et que l'administration d'une dose sous-thérapeutique constitue un risque de santé publique pouvant favoriser l'émergence de variants résistants, l'INESSS a pris une position favorable en avril 2022 pour une injection unique de 1 g IV de sotrovimab en traitement précoce de la COVID-19 [INESSS, 2023b]. L'administration doit être faite sur une durée minimale de 30 minutes et un suivi clinique d'au moins 60 minutes postadministration est requis pour s'assurer de l'absence de réaction à la suite de l'injection.

Bien que peu de données soient disponibles en situation de grossesse, deux des guides retenus considèrent que l'usage du sotrovimab peut être envisagé au cas par cas après décision d'une équipe multidisciplinaire [BCCDC, 2024; NICE, 2024].

¹⁴ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>.

Le guide du BCCDC estime, chez les enfants à haut risque de COVID-19 sévère, qu'un traitement précoce avec le sotrovimab peut être envisagé au cas par cas après décision d'une équipe multidisciplinaire. Toutefois, la Colombie-Britannique recommande le traitement précoce des enfants à haut risque de COVID-19 sévère après la consultation d'un pédiatre-infectiologue et elle estime que le choix de l'agent thérapeutique dépend d'une évaluation individualisée du rapport bénéfice/risque des thérapies disponibles [BCCDC, 2024].

Selon les GPC retenus, il n'y a pas de contre-indications autres qu'un antécédent de réaction d'hypersensibilité grave à l'usage du sotrovimab [BCCDC, 2024; NICE, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023].

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'usage du sotrovimab sont des réactions liées à la perfusion. Bien que le risque de réaction allergique ou d'hypersensibilité grave soit rare, il est recommandé d'administrer le sotrovimab dans un endroit qui a un accès immédiat à un traitement contre les réactions liées à l'injection, comme l'anaphylaxie. Par ailleurs, il est recommandé d'observer une surveillance d'au moins une heure postadministration [BCCDC, 2024; NICE, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; GSK, 2023].

Considérant la baisse d'activité neutralisante *in vitro* du sotrovimab contre le sous-variant BA.2, Santé Canada a émis, le 14 avril 2022, un avis sur le risque d'échec thérapeutique en raison de la prédominance de ce sous-variant¹⁵. Pour les mêmes raisons, la FDA a annulé l'autorisation d'usage d'urgence du sotrovimab le 5 avril 2022¹⁶.

Par ailleurs, la monographie stipule que les variants en circulation du virus SRAS-CoV-2 peuvent être associés à une résistance aux anticorps monoclonaux comme le sotrovimab et que les professionnels de la santé doivent régulièrement consulter les renseignements concernant la résistance aux antiviraux avant de recourir à ce traitement [GSK, 2023].

2.5.1.4 Autres options thérapeutiques

Plusieurs des guides retenus recommandent l'usage du molnupiravir [NICE, 2024; NIH, 2024; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; Bartoletti *et al.*, 2022; Kaduszkiewicz *et al.*, 2022; Qaseem *et al.*, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022], du budésônide [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; Kaduszkiewicz *et al.*, 2022; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022], de la fluvoxamine [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022] ou de « plasma convalescent » [NIH, 2024; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023] pour le traitement précoce des personnes à haut risque de COVID-19 sévère. Toutefois, ces traitements ne sont pas autorisés par Santé Canada pour cette indication et ils ne seront donc pas abordés dans le présent rapport.

¹⁵ <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/sotrovimab-pour-injection-risque-echec-therapeutique-en-raison-circulation-du-ba2-sous> (page consultée le 17 août 2023).

¹⁶ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization> (page consultée le 17 août 2023).

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – PRINCIPES DE TRAITEMENT

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant les principes de traitement.

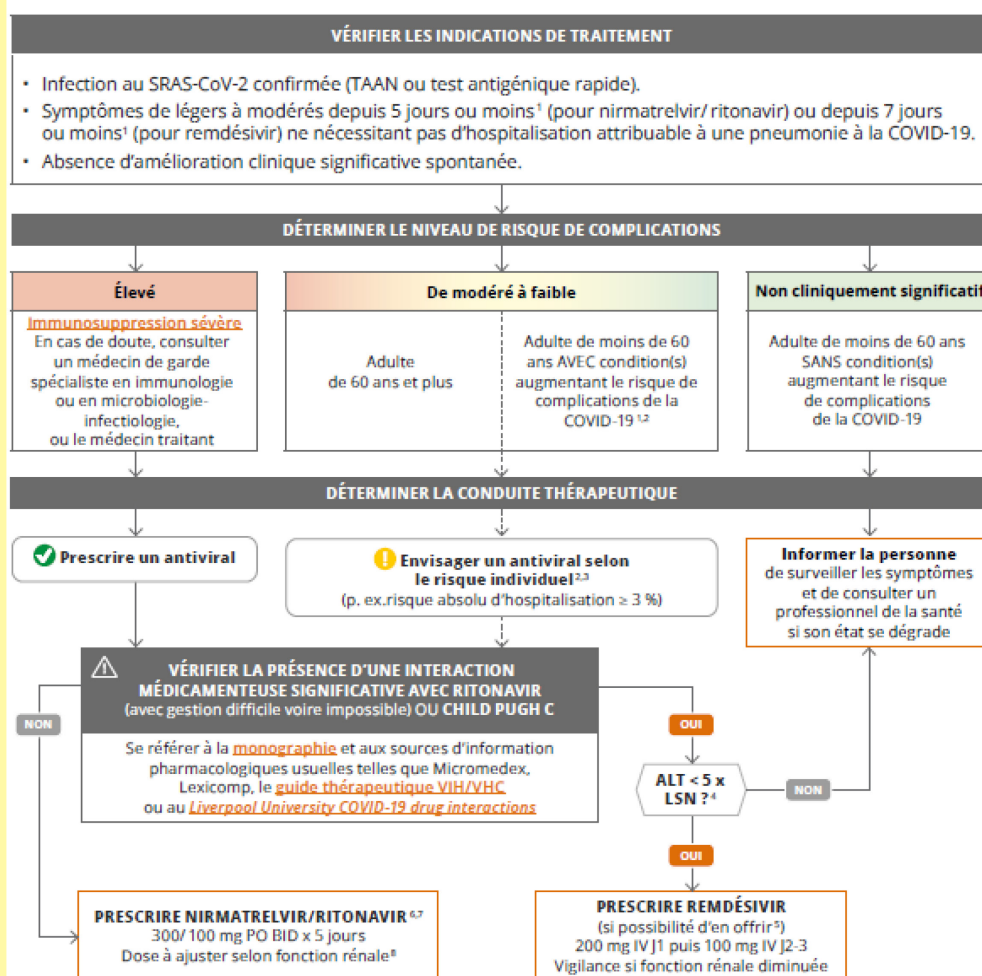
- La majorité des personnes infectées par le SRAS-CoV-2 n'auront pas besoin d'un traitement antiviral, sauf celles qui ont un risque de modéré à élevé de complications.
- La décision de traiter repose sur le jugement clinique et sur une prise de décision partagée – les avantages potentiels et les inconvénients selon l'état des connaissances scientifiques et le risque d'interactions médicamenteuses.
- Les enfants et les adolescents sont rarement à risque de complications. Si tel est le cas, un médecin spécialiste en pédiatrie ou en infectiologie pédiatrique doit être consulté.
- La possibilité d'un rebond viral ne devrait pas dissuader la prescription si la prise d'un antiviral est jugée pertinente.
- Nirmatrelvir/ritonavir
 - Bien qu'il y ait un risque élevé de complications de la COVID-19 en présence d'une immunosuppression sévère, la vérification de la présence d'une interaction médicamenteuse significative avec le ritonavir, AVANT de prescrire cet antiviral, est très importante pour assurer sa prise sécuritaire.
 - Un suivi par le pharmacien d'officine en fin de traitement peut être utile si des modifications médicamenteuses significatives ont été apportées à son amorce.
 - [Au besoin](#), les comprimés de ritonavir ou de nirmatrelvir peuvent être écrasés afin d'en faciliter l'administration.
- Remdésivir
 - Le [Comité régional des services pharmaceutiques](#) ou la pharmacie du centre hospitalier régional sont des ressources pour connaître l'offre de services disponible localement pour l'administration du remdésivir à la clientèle ambulatoire.
 - Une perfusion lente permet généralement de réduire les risques de survenue d'effets indésirables ou d'extravasation du médicament. Une observation clinique durant la perfusion puis durant 30 à 60 minutes après la fin de celle-ci est suffisante pour repérer tout effet médicamenteux indésirable.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – PRINCIPES DE TRAITEMENT

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

ALGORITHME DÉCISIONNEL – COVID-19 LÉGÈRE



Légende :

- ✓ Recommandé, niveau de preuve scientifique élevé
- ! Pourrait être envisagé selon jugement clinique, niveau de preuve scientifique de faible à modéré
- Selon pertinence clinique

- Dans certaines situations exceptionnelles, il pourrait être acceptable d'administrer le traitement malgré le dépassement du délai de 5 jours (ou 7 jours pour remdésivir). Dans le doute, consulter un microbiologie-infectiologue de garde.
- Le [DCOVIDSM risk assessment](#), basé notamment sur une cohorte britannique de personnes infectées par le variant Omicron, est un exemple de calculateurs estimant le risque de complications de la COVID-19.
- [Par exemple](#), insuffisance rénale ou hépatique chronique, maladie cardiopulmonaire chronique, diabète, obésité.
- Si ALT comprise entre 5 et 10 fois la limite supérieure normale (LSN), s'assurer que les bénéfices cliniques surpassent les risques avant d'en prescrire. La [monographie canadienne](#) mentionne de ne pas administrer le remdésivir si ALT est égal ou supérieur à 5 fois la LSN, et de l'interrompre si ALT est égal ou supérieur à 5 fois la LSN durant le traitement. Dans la [monographie américaine](#), il est mentionné de cesser le remdésivir si ALT devient supérieur ou égal à 10 fois la LSN.
- Au besoin, s'informer auprès du [comité régional des services pharmaceutiques](#) ou de la pharmacie du centre hospitalier régional pour connaître l'offre de service disponible localement pour la clientèle ambulatoire.
- [Au besoin](#), les comprimés de ritonavir ou nirmatrelvir peuvent être écrasés afin d'en faciliter l'administration.
- Les codes RAMQ associés aux différentes catégories de personnes à risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19 ou à risque d'hospitalisation ou de décès sont disponibles dans le [modèle d'ordonnance](#) individuelle.
- Consulter l'[annexe C](#) pour les modalités d'usage des antiviraux.

2.5.2 Traitement des personnes hospitalisées atteintes de la COVID-19 de modérée à critique

Il n'y a pas de critères fixes d'admissibilité à une hospitalisation en raison de la COVID-19. Ces critères diffèrent selon les pays, les régions ou la disponibilité d'un traitement précoce contre la COVID-19. Toutefois, selon sept des GPC retenus, l'hospitalisation devrait être envisagée en présence d'une des situations suivantes : saturation en oxygène inférieure à 94 % au repos, fréquence respiratoire supérieure à 30 respirations/minute, PaO₂/FiO₂ (pression partielle d'oxygène / fraction inspirée en oxygène) inférieure à 300 mm Hg, et infiltrat pulmonaire supérieur à 50 % [BCCDC, 2024; NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; IDSA, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Yamakawa *et al.*, 2022].

2.5.2.1 Corticostéroïdes systémiques

Dans tous les GPC retenus, l'usage de corticostéroïdes systémiques est recommandé pour le traitement des personnes hospitalisées et en oxygénothérapie, y compris l'assistance respiratoire, en raison de la COVID-19. Considérant les données cliniques disponibles, la dexaméthasone doit être privilégiée (à moins de l'usage d'un autre corticostéroïde systémique pour une autre indication), alors que la méthylprednisolone ou l'hydrocortisone sont des options alternatives si la dexaméthasone est indisponible ou contre-indiquée [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; HAS, 2023; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022; Bartoletti *et al.*, 2021; Bassetti *et al.*, 2021; Kluge *et al.*, 2021]. Pour la dexaméthasone, la posologie recommandée est 6 mg PO ou IV DIE, alors que la méthylprednisolone doit être administrée à raison de 32 mg IV DIE, et l'hydrocortisone à raison de 50 mg IV TID. Pour la méthylprednisolone et l'hydrocortisone, la posologie d'une autre indication peut être maintenue à condition qu'elle soit au moins équivalente à celle recommandée pour le traitement de la COVID-19. Quelle que soit l'option thérapeutique choisie, elle doit être administrée durant 10 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Par ailleurs, quatre des guides retenus recommandent aussi l'usage de prednisone en remplacement de la dexaméthasone, à raison de 40 à 50 mg PO DIE durant 10 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital [BCCDC, 2024; NIH, 2024; IDSA, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023].

Les corticostéroïdes systémiques peuvent être administrés par voie orale et intraveineuse. Toutefois, bien que la biodisponibilité de la dexaméthasone soit très élevée (c'est-à-dire que des concentrations similaires sont atteintes dans le plasma après administration orale et intraveineuse), les patients gravement malades peuvent être incapables d'absorber des nutriments ou des médicaments en raison d'un dysfonctionnement intestinal. Les cliniciens peuvent donc envisager d'administrer des corticostéroïdes systémiques par voie intraveineuse plutôt que par voie orale si un dysfonctionnement intestinal est suspecté [WHO, 2023].

Concernant la personne enceinte, si les corticostéroïdes ne sont pas indiqués pour la maturité pulmonaire fœtale, il est recommandé d'administrer de la prednisolone 40 mg PO DIE (ou méthylprednisolone 32 mg PO DIE) ou de l'hydrocortisone 80 mg IV BID durant 10 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Si les corticostéroïdes sont indiqués pour la maturité pulmonaire fœtale, il est recommandé d'administrer de la dexaméthasone 12 mg IM DIE durant 2 jours, puis de la prednisolone 40 mg PO DIE ou de l'hydrocortisone 80 mg IV BID durant 10 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital [NICE, 2024].

Chez les enfants, la posologie recommandée est la suivante :

- 0,15 mg/kg PO ou IV DIE, avec un maximum de 6 mg/dose pour la dexaméthasone,
- 1 mg/kg IV DIE, avec un maximum de 32 mg/dose pour la méthylprednisolone, et
- 1,25 mg/kg IV TID, avec un maximum de 50 mg/dose pour l'hydrocortisone.

Quelle que soit l'option thérapeutique choisie, elle devrait être administrée durant 10 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Selon le NICE, les corticostéroïdes systémiques peuvent être choisis pour le traitement pharmacologique de la COVID-19 chez des enfants hospitalisés âgés de plus de cinq ans. Pour les plus jeunes, leur usage peut être envisagé au cas par cas après une discussion avec les spécialistes concernés [NICE, 2024].

Outre les antécédents d'allergie, les corticostéroïdes sont contre-indiqués en présence d'une infection fongique systémique. Une vigilance particulière est requise en présence d'une possible réactivation d'une infection latente, de délirium ou de risque de décompensation d'une maladie psychiatrique, de glaucome ou de symptômes et signes d'insuffisance corticosurrénale durant et après le traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'usage de corticostéroïdes systémiques sont l'hyperglycémie, l'atteinte des os et des muscles, le délirium, l'exacerbation de l'hypertension artérielle, les infections secondaires, la nécrose vasculaire ou la rétention hydrosodée [NIH, 2024; John Hopkins Medicine, 2023; APOTEX, 2022].

Concernant les personnes enceintes, le guide de Ferreira et coll. rapporte que les corticostéroïdes systémiques peuvent traverser le placenta [Emma Ferreira, 2013]. La prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone ont une demi-vie courte et sont efficacement métabolisées par le placenta. Les concentrations chez le fœtus sont donc plus faibles que celles observées avec la bétaméthasone et la dexaméthasone qui ont des demi-vies plus longues. Les corticostéroïdes peuvent être administrés chaque trimestre de la grossesse, lorsque cet usage est indiqué, en privilégiant idéalement la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone ou les formes pharmaceutiques administrées par voie rectale, et ce, afin de réduire l'exposition du fœtus. En effet, l'usage de corticostéroïdes systémiques durant la période de l'embryogenèse présente un risque de malformation du fœtus, à savoir une augmentation du risque de fente labiale ou palatine. Le risque est de 3 à 4 sur 1 000 naissances contre 1 sur 1 000 dans la population non exposée. La période la plus critique de la palatogenèse, qui se déroule

entre la 7^e et la 14^e semaine de grossesse, se situe entre la 8^e et la 11^e semaine [Emma Ferreira, 2013]. Une méta-analyse d'études cas-témoins et deux études cas-témoins signalent un lien entre la prise de corticostéroïdes durant le premier trimestre et une augmentation du risque de fente labiopalatine, avec un risque de 3 à 7 sur 1 000. Toutes ces études, sauf une, sont des études cas-témoins qui se basent sur un nombre très restreint de cas ou présentent de nombreux biais méthodologiques. La seule étude prospective existante ne met pas en évidence une augmentation du risque de fente faciale. Par ailleurs, il existe un risque d'insuffisance surrénalienne chez l'enfant exposé en fin de grossesse en cas d'utilisation de cures répétées – avec méthylprednisolone et dexaméthasone dans des contextes cliniques différents. Ainsi, la surveillance clinique de l'enfant peut être proposée dans ces cas. Le suivi de la tension artérielle et des glycémies est également indiqué chez les patientes durant le traitement en raison du risque de diabète gestationnel et d'hypertension gestationnelle [Emma Ferreira, 2013].

Selon les monographies, l'usage de corticostéroïdes systémiques est contre-indiqué en présence d'infections fongiques systémiques. Considérant le risque de rupture de la paroi libre du ventricule gauche après un infarctus récent du myocarde, la prudence est recommandée avant d'entreprendre une corticothérapie chez ces personnes. Par ailleurs, une corticothérapie prolongée peut être associée à une insuffisance surrénalienne secondaire, à une nécrose avasculaire ou aseptique de la tête fémorale, à une cataracte sous-capsulaire postérieure ou à un glaucome avec possibilité de lésion du nerf optique, ou à des troubles psychiques allant de l'euphorie à des manifestations psychotiques franches en passant par l'insomnie, les sautes d'humeur, des modifications de la personnalité et une dépression profonde. La prudence est par ailleurs recommandée chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, de glomérulonéphrite aiguë ou de néphrite chronique en raison du risque d'œdème [APOTEX, 2022].

En mai 2021, Santé Canada a diffusé de l'information incitant à la vigilance à la suite de la survenue de crises dues à un phéochromocytome après l'administration de corticostéroïdes par voie systémique. Compte tenu du recours à la dexaméthasone systémique pour le traitement de la COVID-19, Santé Canada recommandait que les patients qui reçoivent ce corticostéroïde fassent l'objet d'une surveillance étroite pour détecter tout effet indésirable potentiel, y compris une crise due à un phéochromocytome [Santé Canada, 2021].

À l'instar des GPC, la réponse rapide publiée par l'INESSS en date du 29 octobre 2020 rapporte que les corticostéroïdes systémiques sont efficaces et sécuritaires pour le traitement des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19. L'usage de corticostéroïdes systémiques, comparativement aux soins standards, est en effet associé à une diminution du risque de décès des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 et dont l'état correspond aux échelons 5 à 9 de l'échelle de l'OMS (Annexe L du document *Annexes complémentaires* – niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité : de modéré à élevé [INESSS, 2020].

Perspective des parties prenantes

À propos de l'efficacité clinique des corticostéroïdes systémiques, les cliniciens consultés étaient unanimes concernant le fait que la dexaméthasone est un traitement efficace pour les patients correspondant aux échelons 5 à 9 de l'échelle ordinale de l'OMS. L'avis des experts repose sur l'état actuel des connaissances scientifiques qui démontrent une diminution statistiquement significative de la mortalité des patients qui ont reçu de la dexaméthasone, sur son profil d'innocuité, qui est bien connu, ainsi que sur le faible coût de ce traitement. Par ailleurs, selon certains experts, la revue systématique de l'OMS tend à suggérer un effet de classe des corticostéroïdes systémiques, même si tous étaient d'accord pour privilégier la dexaméthasone. Alternativement, la méthylprednisolone ou l'hydrocortisone peuvent être administrées en cas de pénurie de dexaméthasone ou si le patient prend déjà un de ces corticostéroïdes, à une dose équivalente de celle de la dexaméthasone, pour une autre indication. Pour éviter une escalade de soins, les experts ont aussi mentionné qu'un usager en centre d'hébergement de soins de longue durée atteint de la COVID-19 et dont l'état requiert une oxygénation à faible débit pourrait recevoir de la dexaméthasone par voie orale. Pour les enfants, les personnes enceintes ou celles qui allaitent, les cliniciens consultés étaient d'accord à l'unanimité sur le fait que, si les avantages potentiels surpassent les risques, les corticostéroïdes systématiques peuvent être considérés comme option de traitement au cas par cas chez ces populations majoritairement exclues des études, sauf si leur état ne nécessite pas une oxygénation au minimum à faible débit. Compte tenu de l'arrêt prématuré des essais cliniques à la suite de la publication des résultats sur la dexaméthasone, des incertitudes scientifiques demeurent concernant les moins de 18 ans, les femmes enceintes ou qui allaitent, de même qu'à propos des avantages cliniques des autres corticostéroïdes systémiques.

2.5.2.2 Inhibiteurs du récepteur de l'IL-6

Dans tous les GPC retenus, l'usage de tocilizumab, ou alternativement de sarilumab, est recommandé pour le traitement des personnes hospitalisées et en oxygénothérapie, y compris l'assistance respiratoire, en raison de la COVID-19. Considérant les données cliniques disponibles, le tocilizumab doit être privilégié. Par ailleurs, une diminution de la protéine C réactive (PCR) ne doit pas servir comme un marqueur de l'amélioration clinique, car le tocilizumab inhibe la production de PCR. Le traitement par un des inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 doit être administré en association avec des corticostéroïdes systémiques [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; HAS, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022; Bartoletti *et al.*, 2021; Chalmers *et al.*, 2021; Kluge *et al.*, 2021].

Pour le tocilizumab, la posologie majoritairement recommandée est une dose unique de 8 mg/kg IV en 60 minutes environ, avec une dose maximale de 800 mg [BCCDC, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; John Hopkins Medicine, 2023; WHO, 2023; Yamakawa *et al.*, 2022]. Deux des guides retenus recommandent une dose fixe en fonction du poids des patients, soit 800 mg chez les personnes > 90 kg, 600 mg chez les personnes de 66 à 90 kg, 400 mg chez les personnes de 41 à 65 kg et 200 mg chez les personnes ≤ 40 kg [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; Kluge *et al.*, 2021]. Par ailleurs, une seconde dose peut être administrée 12 à 48 heures après la première dose considérant que cela a été fait dans les principaux essais comparatifs à répartition aléatoire à la discrétion des cliniciens traitants, lorsque la réponse clinique était jugée inadéquate.

En pédiatrie, la posologie recommandée pour le tocilizumab est de 12 mg/kg chez les enfants de moins d'un an ou de moins de 30 kg, et de 8 mg/kg chez ceux de 30 kg et plus, avec une dose maximale de 800 mg [John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]. Pour les bébés de personnes qui ont reçu du tocilizumab durant la grossesse (après 20 semaines de gestation), les vaccins vivants (rotavirus et BCG) doivent être évités au cours des six premiers mois de vie. Toutes les vaccinations non vivantes sont par ailleurs sécuritaires [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023].

La posologie recommandée pour le sarilumab est de 400 mg IV en une unique injection d'une durée d'environ 60 minutes [NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; IDSA, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Chalmers *et al.*, 2021].

Bien que peu de données soient disponibles concernant la personne enceinte, quatre des guides retenus estiment que l'usage du tocilizumab ou du sarilumab peut être envisagé au cas par cas après décision d'une équipe multidisciplinaire [BCCDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]. Toutefois, le guide australien ne recommande pas l'usage de sarilumab en dehors du contexte d'un essai clinique [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023].

Les inhibiteurs du récepteur de l'IL-6 sont contre-indiqués en présence d'une infection grave ou latente, d'un choc septique, d'ALT ou d'AST (aspartate aminotransférase) supérieure à cinq fois la limite normale supérieure, de plaquettes inférieures à 50×10^9 /L ou de neutrophiles inférieurs à $0,5 \times 10^9$ /L [Hoffmann-LaRoche, 2022; Sanofi-Aventis, 2022]. Une vigilance particulière est requise avant l'administration d'un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 en présence d'une possibilité de réactivation d'une infection latente, d'immunosuppression, d'antécédents de diverticulite ou d'ulcération du tractus gastro-intestinal (risque de perforation gastro-intestinale), d'une maladie hépatique évolutive ou d'insuffisance hépatique, de plaquettes inférieures à 100×10^9 /L ou de neutrophiles inférieurs à 2×10^9 /L [NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; IDSA, 2023]. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'usage d'un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 sont des réactions liées à la perfusion, des infections

secondaires, l'élévation des transaminases hépatiques, la neutropénie ou la thrombopénie [NIH, 2024].

Selon les monographies, le tocilizumab et le sarilumab sont contre-indiqués chez les personnes qui présentent des infections évolutives, à l'exception de la COVID-19, en raison du risque d'aggravation de l'infection pouvant conduire au décès. Il est aussi non recommandé d'administrer du tocilizumab ou du sarilumab à des patients atteints de la COVID-19 qui présentent une infection évolutive concomitante. Par ailleurs, l'usage de tocilizumab ou de sarilumab a également été associé à de graves cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, et le traitement n'est pas recommandé pour les personnes atteintes d'une hépatopathie évolutive ou d'une insuffisance hépatique. Chez les personnes atteintes de la COVID-19, les taux d'ALT et d'AST doivent être surveillés conformément à la pratique clinique standard actuelle, et l'usage de tocilizumab ou de sarilumab n'est pas recommandé en présence de taux élevés d'ALT ou d'AST supérieurs à 10 fois la LSN. La prudence est également recommandée chez les personnes à risque de perforation gastro-intestinale, et l'usage de tocilizumab ou de sarilumab a été associé à des cas de neutropénie ou de thrombocytopénie. Chez les personnes atteintes de la COVID-19, la numération des neutrophiles et des plaquettes doit être surveillée conformément aux principes de la pratique clinique standard actuelle [Hoffmann-LaRoche, 2022; Sanofi-Aventis, 2022].

À l'instar des GPC, la réponse rapide publiée par l'INESSS en date du 26 janvier 2022 rapporte que le tocilizumab et le sarilumab sont efficaces et sécuritaires pour le traitement des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19. L'usage des inhibiteurs du récepteur de l'IL-6, comparativement aux soins standards, est en effet associé à une diminution du risque de décès des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 et correspondant aux échelons 5 à 9 de l'échelle de l'OMS (Annexe M du document *Annexes complémentaires* – niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité : de modéré à élevé [INESSS, 2022c].

Perspective des parties prenantes

Les cliniciens consultés étaient unanimes concernant le fait que le tocilizumab IV, ou le sarilumab IV, devraient être offerts aux patients correspondant aux échelons 6 à 9 de l'échelle ordinale de l'OMS, ainsi qu'à l'échelon 5 en présence de signes d'inflammation systémique. La nécessité d'administrer des corticostéroïdes en concomitance et celle de définir les critères d'inflammation systémiques afin de guider les cliniciens pour la prescription de tocilizumab à l'échelon 5 ont été rappelées. Concernant la dose de tocilizumab à administrer, il a été rapporté que l'usage d'une dose fixe en fonction d'intervalles de poids est la pratique la plus courante. En raison des différents formats de fioles de tocilizumab, l'administration de doses fixes selon les intervalles de poids peut être recommandée localement afin de limiter les pertes ou le gaspillage d'un médicament onéreux. Par ailleurs, il a été rappelé qu'une deuxième dose de tocilizumab peut-être administrée s'il n'y a pas d'amélioration clinique, selon le jugement du clinicien.

Concernant la possibilité d'administrer le baricitinib en concomitance avec un inhibiteur du récepteur de l'IL-6, aucun des cliniciens consultés n'a administré les deux médicaments de façon concomitante en contexte de COVID-19 en raison du risque accru d'infection. Cette combinaison de traitements a déjà été utilisée par certains, mais dans d'autres contextes cliniques, et aucune donnée clinique n'en appuie l'usage en contexte de COVID-19.

En ce qui concerne les populations exclues des études (enfants, personnes enceintes), les cliniciens étaient majoritairement en accord sur le fait qu'au cas par cas, si les bénéfices escomptés surpassent les risques, le tocilizumab demeure une option selon le jugement du clinicien, et ce, en dépit du manque de données sur l'efficacité (deux populations) et l'innocuité (personnes enceintes). Toutefois, bien que les données actuelles sur l'exposition de la personne enceinte au tocilizumab reposent sur un faible nombre de patientes, aucun signal ne pointe vers un taux de malformations supérieur à celui de la population en général. Une majorité de cliniciens favoriseraient au contraire une position qui ne limiterait pas l'accès de ces populations aux bénéfices potentiels de la molécule. Comme il avait été discuté en janvier 2021, le tocilizumab est un médicament biologique considéré comme très sécuritaire, y compris pour les enfants, bien que des risques d'infections secondaires doivent être surveillés. Malgré la contre-indication chez la personne enceinte, les très rares cas d'exposition rapportés dans la littérature (injections répétées durant la grossesse) pour le tocilizumab, et le sarilumab par voie sous-cutanée, n'ont pas donné lieu à des complications, que ce soit pour la personne enceinte ou le fœtus.

En se basant sur leur expérience clinique, certains experts ont rapporté de rares cas de perforation intestinale (effet indésirable possible selon la monographie) depuis l'utilisation du tocilizumab en cas de COVID-19, quoiqu'il demeure de l'incertitude si cela est dû à la thérapie ou à une complication de la maladie. Quoi qu'il en soit, la balance bénéfice-risque est largement en faveur de l'usage du tocilizumab selon les cliniciens consultés. D'ailleurs, la survenue de cet effet indésirable à la suite de l'injection de tocilizumab ou de sarilumab n'a été rapportée que chez deux participants lors des neuf essais cliniques à répartition aléatoire réalisés dans le contexte de la COVID-19.

Le tocilizumab et le sarilumab partagent le même mécanisme d'action. Leur efficacité étant considérée comme similaire dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, la majorité des cliniciens consultés ont confiance en la possibilité d'un effet de classe dans le contexte de la COVID-19. Si moins de données sont disponibles concernant l'efficacité du sarilumab pour le traitement des personnes hospitalisées atteintes de la COVID-19, son usage a tout de même été évalué dans trois études de grande ampleur, dont les essais à répartition aléatoire REMAP-CAP et RECOVERY qui ont tous deux rapporté une diminution statistiquement significative de la mortalité des patients du groupe traité comparativement au groupe contrôle. Par ailleurs, des données non publiées de l'essai REMAP-CAP portant sur plus de 900 nouveaux participants depuis la publication de l'analyse intermédiaire ont rapporté, dans un communiqué, que le critère défini d'équivalence thérapeutique du sarilumab et du tocilizumab avait été atteint concernant la mortalité. Pour les cliniciens consultés, ces données renforcent la

plausibilité d'un effet de classe et appuient le fait qu'une injection IV de 400 mg de sarilumab est une option alternative acceptable au tocilizumab.

2.5.2.3 Baricitinib

Dans 12 des GPC retenus, l'usage de baricitinib est recommandé pour le traitement des personnes hospitalisées et en oxygénothérapie, y compris l'assistance respiratoire non invasive, en raison de la COVID-19 [BCCDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022; Bassetti *et al.*, 2021; Kluge *et al.*, 2021]. Par ailleurs, six GPC recommandent également l'usage de baricitinib chez les personnes dont l'état de santé nécessite une assistance respiratoire invasive à l'amorce du traitement [BCCDC, 2024; NIH, 2024; John Hopkins Medicine, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022]. Selon deux des guides, le baricitinib peut être administré en combinaison avec un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 [BCCDC, 2024; WHO, 2023], alors que l'Ontario ne recommande pas une telle combinaison en raison, notamment, du risque accru d'effets indésirables comme une infection opportuniste [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022].

Il est recommandé d'administrer le baricitinib durant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital à raison de 4 mg DIE PO (ou écrasé pour sonde naso-gastrique). Chez les patients qui ont un taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 30 et 59 ml/min/1,73m², la posologie recommandée est 2 mg DIE PO (ou écrasé pour sonde naso-gastrique). Chez les patients qui ont un taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 15 et 29 ml/min/1,73m², la posologie recommandée est 1 mg DIE PO ou 2 mg PO aux deux jours (ou écrasé pour sonde naso-gastrique).

Deux des guides retenus considèrent que l'usage du baricitinib peut être envisagé au cas par cas durant la grossesse, après décision d'une équipe multidisciplinaire [BCCDC, 2024; NIH, 2024]. Selon deux GPC retenus, il n'est pas recommandé d'administrer du baricitinib à la personne enceinte en dehors du contexte d'un essai clinique [NICE, 2024; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023].

Quatre des guides retenus estiment que l'usage du baricitinib peut être envisagé au cas par cas chez les enfants, après décision d'une équipe multidisciplinaire [NICE, 2024; NIH, 2024; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023]. Chez les enfants et adolescents de 10 à 18 ans, la posologie recommandée est la même que celle des adultes, alors que chez les enfants de 2 à 9 ans il est recommandé d'administrer le baricitinib à raison de 2 mg DIE PO (ou écrasé pour sonde naso-gastrique) [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023].

Le baricitinib est contre-indiqué en présence d'une infection évolutive, d'ALT ou d'AST supérieure à cinq fois la limite normale supérieure, de lymphocytes inférieurs à 200 cellules/μL, de neutrophiles inférieurs à 1 000 cellules/μL et d'un DFGe inférieur à

15 ml/min/1,73m² [BCCDC, 2024; IDSA, 2023; WHO, 2023]. Une vigilance particulière est requise avant l'administration de baricitinib en présence de symptômes et signes ou suspicion de thrombose, de perforation gastro-intestinale, d'augmentation du taux d'ALT ou d'AST avec suspicion de lésion hépatique liée au traitement, de DFGe compris entre 15 et 59 ml/min/1,73m² ou d'un taux d'hémoglobine inférieur à 80 g/L [NIH, 2024; IDSA, 2023; WHO, 2023]. Il est par ailleurs recommandé de cesser le traitement lorsque ce dernier est à l'origine d'une augmentation du niveau des transaminases hépatiques [IDSA, 2023; WHO, 2023]. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'usage du baricitinib sont des infections secondaires, des complications thromboemboliques, une élévation des transaminases hépatiques, une neutropénie ou une thrombopénie [WHO, 2023].

Selon la monographie, le baricitinib est contre-indiqué chez les personnes qui présentent des infections évolutives, à l'exception de la COVID-19, en raison du risque d'aggravation de l'infection pouvant conduire au décès. L'usage de baricitinib est également déconseillé chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale de modérée à sévère. Il est par ailleurs recommandé de soupeser les risques et les bienfaits potentiels du baricitinib chez les personnes à risque d'événements cardiovasculaires ou de thrombose, ainsi que d'interrompre le traitement et d'évaluer rapidement les patients en présence de symptômes de thrombose. La prudence est aussi recommandée chez les personnes à risque de perforation gastro-intestinale, et l'usage de baricitinib a été associé à une augmentation du taux d'ALT et d'AST supérieur ou égal à 5 et 10 fois la LSN ou du nombre de plaquettes, à une diminution du taux d'hémoglobine inférieur à 80 g/L, et à des cas de lymphopénie ou de neutropénie. Il est ainsi recommandé d'évaluer les paramètres hématologiques ainsi que la fonction rénale et hépatique avant l'amorce du traitement et au besoin ensuite selon le jugement du clinicien [Eli Lilly, 2022].

À l'instar des GPC, la réponse rapide publiée par l'INESSS en date du 25 janvier 2022 rapporte que le baricitinib est efficace et sécuritaire pour le traitement des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19. L'usage du baricitinib, comparativement aux soins standards, est en effet associé à une diminution du risque de décès des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 et correspondant aux échelons 5 et 6 de l'échelle de l'OMS (Annexe N du document *Annexes complémentaires* – niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité : de modéré à élevé) [INESSS, 2022a].

Perspective des parties prenantes

Concernant la place du baricitinib chez les patients hospitalisés aux échelons 5 et 6 de l'échelle ordinale de l'OMS, les cliniciens ont souligné que le baricitinib est administré en deuxième intention, en cas d'indisponibilité du tocilizumab ou du sarilumab. Pour plusieurs cliniciens consultés, le niveau de preuve de l'efficacité du baricitinib est en effet moins important que celui du tocilizumab ou du sarilumab, d'autant plus que la mortalité n'était pas le paramètre d'intérêt principal de l'étude COV-BARRIER et qu'à ce jour le coût du traitement avec le baricitinib est plus élevé que celui avec le tocilizumab.

À propos de la possibilité d'administrer le baricitinib en concomitance avec un inhibiteur du récepteur de l'IL-6, aucun des cliniciens consultés n'a utilisé les deux médicaments de façon concomitante en contexte de COVID-19 en raison du risque d'infection accru. Cette combinaison de traitements a déjà été employée par certains des cliniciens consultés, mais dans d'autres contextes cliniques, et aucune donnée clinique n'appuie l'usage de cette combinaison en contexte de COVID-19.

Concernant la place du baricitinib chez les patients hospitalisés aux échelons 7 à 9 de l'échelle ordinale de l'OMS, le devis de l'étude disponible (c.-à-d. addendum à l'essai COV-BARRIER), le faible nombre de participants inclus, le caractère exploratoire des données prépubliées et l'absence de révision des données par les pairs justifient de ne pas en prescrire à cette population.

Des interrogations sur la posologie du baricitinib, qui semble plus contraignante que celle d'un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab), ont également été soulevées. En effet, alors que le tocilizumab ou le sarilumab sont administrés en une unique injection IV, le baricitinib doit être administré quotidiennement durant 14 jours : 4 mg DIE *per os* ou écrasé pour une administration par sonde naso-gastrique. Toutefois, il a été mentionné qu'une dose quotidienne présentait l'avantage de pouvoir cesser le traitement en cas d'erreur ou autre problème comme des effets indésirables. En de telles circonstances, le baricitinib présente l'avantage d'être éliminé après 48 heures, alors qu'après une dose unique de tocilizumab ce dernier demeure dans l'organisme durant quatre semaines. Il a ainsi été souligné que le baricitinib était un médicament efficace rapidement avec un délai d'action et d'arrêt d'action assez rapide. Par ailleurs, son large champ d'action a également été rappelé, du fait que l'activité de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (dont l'IL-6) était dépendante des Janus kinases (JAK).

Au sujet de l'innocuité du baricitinib, certains cliniciens ont souligné que l'usage de ce médicament dans un contexte extérieur à celui de la COVID19 était associé à un risque de complications thromboemboliques. Toutefois, l'absence de tels événements a été notée dans l'étude COV-BARRIER, ce qui pourrait s'expliquer par l'usage d'un anticoagulant parmi les standards de soins des patients hospitalisés pour une COVID-19. Malgré un très bon profil d'innocuité et l'absence de complications thromboemboliques lors de l'expérience de certains cliniciens en usage hors indication chez des enfants atteints d'interféronopathie, ces derniers ne se sentiraient pas nécessairement prêts à l'utiliser dans un contexte de COVID-19 chez la population pédiatrique. L'usage de baricitinib chez les personnes enceintes ou les enfants repose sur la balance des risques et des bénéfices selon le jugement clinique.

Par ailleurs, dans le contexte épidémiologique actuel, les cliniciens ont rapporté que le baricitinib est toujours une option thérapeutique, mais qu'il est très rarement administré. En effet, peu de personnes hospitalisées atteignent un stade clinique pour lequel son usage est indiqué ou encore lorsqu'il n'y a plus d'enjeu de disponibilité du tocilizumab.

2.5.2.4 HFPM ou HNF

Tous les guides retenus recommandent un traitement à base d'HFPM ou d'HNF chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 [BCCDC, 2024; CDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; Schulman *et al.*, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; HAS, 2023; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Cuker *et al.*, 2022b; Cuker *et al.*, 2022c; Kyriakoulis *et al.*, 2022; Moores *et al.*, 2022; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022; Bartoletti *et al.*, 2021; Bassetti *et al.*, 2021; Chalmers *et al.*, 2021; Kluge *et al.*, 2021]. Toutefois, la dose d'anticoagulant recommandée varie en fonction de la sévérité de la COVID-19 à l'amorce du traitement. Chez les patients hospitalisés sans oxygénothérapie ou avec oxygène à faible débit à l'amorce du traitement, 10 des GPC retenus recommandent l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM, ou alternativement d'HNF, à moins d'une contre-indication ou d'une condition médicale sous-jacente accentuant les risques de saignements majeurs [BCCDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; Schulman *et al.*, 2024; Cuker *et al.*, 2022b; Kyriakoulis *et al.*, 2022; Moores *et al.*, 2022; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022; Kluge *et al.*, 2021]. Lorsque le patient est hospitalisé et que son état de santé requiert une oxygénothérapie à haut débit ou une assistance respiratoire, 13 guides recommandent l'usage d'une dose thromboprophylactique d'HFPM, ou alternativement d'HNF [BCCDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; Schulman *et al.*, 2024; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Cuker *et al.*, 2022c; Kyriakoulis *et al.*, 2022; Moores *et al.*, 2022; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Yamakawa *et al.*, 2022; Bartoletti *et al.*, 2021; Kluge *et al.*, 2021].

Sont considérées à haut risque de saignement majeur les personnes qui présentent au moins une des caractéristiques suivantes :

- 75 ans ou plus, DFGe inférieur à 30 mL/min, toute coagulopathie, une numération plaquettaire inférieure à 50, l'administration d'une double thérapie antiplaquettaire, des antécédents récents d'hémorragie gastro-intestinale grave ou une affection intracrânienne récente (accident vasculaire cérébral, neurochirurgie, anévrisme, cancer), péridurale ou cathéter rachidiens [BCCDC, 2024];
- Saignement au cours des 30 derniers jours nécessitant un établissement de soins de courte durée, antécédents de trouble hémorragique héréditaire ou acquis, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique récent, antécédents d'hémorragie intracrânienne, présence d'un cathéter épidural ou rachidien, malignité intracrânienne, antécédents de diathèse hémorragique (c.-à-d. hémophilie), hémorragie gastro-intestinale récente (au cours des trois derniers mois), thrombolyse au cours des sept jours précédents, chirurgie majeure récente (au cours des 14 jours), hypertension non contrôlée (cBP supérieure à 200 mm Hg ou dBP supérieure à 120 mm Hg), ratio normalisé international (RNI) de base

supérieur à 2,0 ou temps de thromboplastine partiel supérieur à 50 s, hémoglobine inférieure à 8 g/dL, numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/L$, agents antiplaquettaires doubles [Cuker *et al.*, 2022b].

Selon deux guides, il n'est pas recommandé d'offrir une thromboprophylaxie aux personnes qui obtiennent leur congé de l'hôpital après une COVID-19 s'il n'y a pas de thromboembolie veineuse suspectée ou confirmée, ou une autre indication d'anticoagulation [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; Cuker *et al.*, 2022a]. Toutefois, une thromboprophylaxie postcongé peut être envisagée pour les personnes jugées à haut risque de thrombose et à faible risque de saignement [Schulman *et al.*, 2024; Cuker *et al.*, 2022a; Kyriakoulis *et al.*, 2022].

La posologie recommandée pour une dose prophylactique d'HFPM est [Schulman *et al.*, 2024; WHO, 2023] :

- Énoxaparin : 40 mg SC DIE; ou BID si IMC supérieur à 40 ou poids supérieur à 120 kg,
- Daltéparin : 5 000 IU SC DIE; ou BID si IMC supérieur à 40 ou poids supérieur à 120 kg,
- Tinzaparin : 4 500 IU SC DIE; ou 9 000 IU SC DIE si IMC supérieur à 40 ou poids supérieur à 120 kg,
- Bemiparin : 3 500 IU SC DIE.

La posologie recommandée pour une dose thérapeutique d'HFPM est [Schulman *et al.*, 2024] :

- Énoxaparin : 1 mg/kg SC BID,
- Daltéparin : 200 IU/kg SC DIE,
- Tinzaparin : 175 IU/kg SC DIE,
- Bemiparin : 115 IU/kg SC DIE.

La posologie recommandée pour une dose prophylactique d'HNF est de 5 000 U SC BID ou TID [Schulman *et al.*, 2024; WHO, 2023; Yamakawa *et al.*, 2022].

Pour une dose thérapeutique d'HNF, il est recommandé d'administrer le traitement par voie IV et de l'ajuster au temps de thromboplastine partielle activé ou anti-Xa [Schulman *et al.*, 2024; Yamakawa *et al.*, 2022].

Chez les personnes qui ont un DFG_e inférieur à 30 mL/min/1,73 m², de l'HNF ou des doses d'HFPM ajustées en fonction de la clairance peuvent être administrées (par exemple énoxaparine 20 mg une fois par jour) [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]. Pour les poids corporels autres que 50 à 90 kg ou les tailles autres que 150 à 180 cm, le *Taskforce* mentionne de calculer la surface corporelle et de multiplier le DFG_e par la surface corporelle/1,73 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023].

Quatre des guides retenus considèrent que l'usage d'HFPM, ou alternativement d'HNF, peut être envisagé au cas par cas en situation de grossesse, après décision d'une équipe multidisciplinaire [BCCDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]. Chez les personnes enceintes atteintes de la COVID-19 de sévère à critique, ou avec un facteur de risque de thromboembolie veineuse, le guide australien recommande une dose thérapeutique d'HFPM [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023].

Quatre des guides retenus estiment que l'usage de l'HFPM, ou alternativement de l'HNF, peut être envisagé au cas par cas chez les enfants, après décision d'une équipe multidisciplinaire [BCCDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023].

La posologie recommandée [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023] pour une dose prophylactique d'anticoagulant chez les enfants est :

- trois mois et plus – énoxaparine 0,5 mg/kg BID (maximum de 60 mg BID, ou à la dose prophylactique adulte standard);
- moins de trois mois – énoxaparine 0,75 mg/kg BID.

L'HNF est une option de remplacement de l'HFPM qui peut être envisagée s'il existe un risque d'intervention chirurgicale, d'insuffisance rénale ou d'autres facteurs cliniques qui favoriseraient normalement l'HNF par rapport à l'HFPM. Le dosage doit être conseillé par l'hématologue pédiatrique.

L'usage d'énoxaparine (l'HFPM la plus utilisée dans les études cliniques en contexte de COVID-19) et d'HNF est contre-indiqué, notamment en présence de thrombocytopénie, d'hémorragie évolutive impossible à réprimer ou chez les personnes pour lesquelles les épreuves de coagulation sanguine requises (p. ex. temps de coagulation du sang entier, temps de céphaline) ne peuvent être réalisées à la fréquence appropriée [Sanofi-Aventis, 2021]. Si une dose thérapeutique d'anticoagulants est prescrite, les cliniciens doivent être conscients du risque accru de saignement, y compris de saignement majeur nécessitant une transfusion (par exemple gastro-intestinal) ou de saignement cliniquement significatif, même si la transfusion n'est pas nécessaire (par exemple intracrânienne). Ces risques accrus peuvent également survenir avec des doses intermédiaires d'anticoagulants, en particulier en présence d'autres facteurs de risque de saignement. La thrombocytopénie induite par l'héparine associée à la thrombose est également un facteur de risque de l'HNF et, moins fréquemment, de l'HFPM [WHO, 2023]. Pour une anticoagulation d'intensité thérapeutique ou intermédiaire, les patients doivent avoir une créatinine, une numération plaquettaire, un temps de prothrombine ou un rapport normalisé international et un temps de céphaline partiel. Les patients qui reçoivent un dosage thérapeutique d'HNF ont besoin d'une surveillance du temps de thromboplastine partielle ou des taux d'anti-facteur Xa, et idéalement de la numération plaquettaire [WHO, 2023]. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'usage d'HFPM ou d'HNF sont les hémorragies ou thrombocytopénies [Sanofi-Aventis, 2021].

Selon le guide australien, une thromboprophylaxie à base d'HFPM est contre-indiquée chez les enfants en présence d'un accident vasculaire cérébral ou d'une hémorragie intracrânienne, d'un saignement incontrôlé, d'un probable besoin de chirurgie au cours des 24 prochaines heures, d'un trouble hémorragique congénital, d'un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9 /L$ ou d'un RNI supérieur à 1,8 et d'une hypertension non contrôlée. Il est alors suggéré par le guide de considérer l'administration de l'HNF [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]. Par ailleurs, de l'alcool benzylique est utilisé comme agent de conservation de l'HNF et de l'énoxaparine. Ainsi, une vigilance particulière est recommandée en cas d'usage chez la personne enceinte ou qui allaite, de même que chez les enfants [Sanofi-Aventis, 2021].

Selon les monographies, de nombreuses contre-indications sont associées à l'usage d'HFPM ou d'HNF, notamment des troubles ou affections entraînant une augmentation du risque d'hémorragie – p. ex. hémorragie active, troubles graves de la coagulation sanguine, hémorragie vasculaire cérébrale. En effet, l'administration d'HNF ou d'HFPM comporte un risque d'hémorragie. Une hémorragie peut siéger à n'importe quel endroit du corps durant le traitement, et une chute inattendue de l'hématocrite ou de la tension artérielle doit faire rechercher un siège hémorragique. Parmi les autres contre-indications à l'administration des HFPM ou HNF, on trouve un antécédent de thrombocytopénie immunitaire de l'héparine, une endocardite bactérienne aigüe ou subaigüe, un ulcère gastrique ou duodénal évolutif, l'hypertension artérielle grave non maîtrisée, la rétinopathie diabétique ou hémorragique, des lésions au cerveau, à la moelle épinière, aux yeux ou aux oreilles [Sanofi-Aventis, 2021].

À l'instar des GPC, la réponse rapide publiée par l'INESSS en date du 7 décembre 2021 rapporte que les HFPM ou HNF sont efficaces et sécuritaires pour le traitement des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19. L'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, est en effet associé à une augmentation du nombre de jours en vie sans thérapie de soutien d'organe des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 et qui correspondent aux échelons 4 et 5 de l'échelle de l'OMS (Annexe O du document *Annexes complémentaires* – niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité : de modéré à élevé) [INESSS, 2021].

Perspective des parties prenantes

Sur la place des anticoagulants, les cliniciens consultés étaient unanimes concernant le maintien de la pratique usuelle intrahospitalière privilégiant le recours à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF de routine chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 correspondant aux échelons 6 et plus de l'échelle de l'OMS. Par ailleurs, la majorité considérait qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF devrait être offerte aux patients correspondant aux échelons 4 et 5 de l'échelle de l'OMS, soit ceux hospitalisés sans oxygénothérapie ou qui avaient besoin d'une oxygénation à faible débit. Leur opinion se justifie par le caractère convaincant des résultats de l'étude multiplateforme REMAP-CAP, dont la taille d'échantillon est élevée, et sans signal d'innocuité. Pour les experts, le paramètre d'intérêt principal portant sur l'absence de

soutien cardiovasculaire est cliniquement très pertinent dans la mesure où ce type d'intervention réalisé aux soins intensifs s'accompagne le plus souvent d'effets indésirables significatifs pour le patient. Toutefois, dans le contexte épidémiologique post-Omicron, il a été rapporté que la majorité des patients admis à l'hôpital en raison de la COVID-19 sont très âgés. En sachant que l'âge avancé est un facteur de risque important de saignement majeur, une dose thromboprophylactique, indépendamment de l'échelon à l'amorce du traitement, doit être privilégiée pour cette population. Il a par ailleurs été rappelé que l'HFPM/HNF ne devait être administré que s'il n'y avait pas d'anticoagulation systémique active, afin d'éviter la prescription de ces agents par-dessus un anticoagulant oral direct, par exemple.

Questionnés sur les risques accrus de saignements majeurs avec la dose thérapeutique, les experts consultés ont reconnu que c'était possible et bien connu des cliniciens. Les saignements externes sont faciles à repérer et à gérer, mais les saignements internes comme l'hémorragie digestive haute ou un saignement rétro-péritonéal causent une morbidité significative. Néanmoins, à l'unanimité, les experts consultés étaient d'avis que les bénéfices démontrés dans l'état actuel des connaissances surpassaient les risques de saignements majeurs, pourvu que ces derniers soient bien évalués puis qu'un suivi et une surveillance adéquate soient faits pour les identifier rapidement, le cas échéant.

Au sujet du type d'héparine à privilégier (HFPM ou HNF), les cliniciens consultés n'étaient pas favorables à la suggestion de privilégier un type d'héparine plutôt qu'un autre. Certains experts pensent que le rôle anti-inflammatoire de l'héparine permet de penser qu'un effet de classe est probable. Si les HFPM sont plus souvent choisies par commodité d'usage, les cliniciens considèrent que les HNF sont une option à longue action à privilégier pour certains patients. Par ailleurs, lorsqu'il a été demandé aux cliniciens si la dose d'HFPM ou d'HNF devait être réduite pour une dose thromboprophylactique en cas de détérioration de l'état du patient nécessitant une admission aux soins intensifs, ils étaient d'avis de s'en tenir à l'étude multiplateforme dans laquelle l'administration de la dose thérapeutique a été poursuivie sans effet délétère pour les patients. Concernant l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF chez les personnes enceintes ou les enfants, les experts consultés étaient enclins à s'en tenir au jugement du clinicien.

Concernant la posologie des différents anticoagulants, il a été rappelé qu'il existe des protocoles dans les établissements concernant les doses d'anticoagulants à administrer en traitement thromboprophylactique ou thérapeutique.

2.5.2.5 Remdésivir

Dans 13 des GPC retenus, l'usage du remdésivir est recommandé pour le traitement des personnes hospitalisées et avec oxygénothérapie, sans assistance respiratoire, en raison de la COVID-19 [BCCDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; HAS, 2023; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; WHO, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Yamakawa *et al.*,

2022; Bartoletti *et al.*, 2021; Bassetti *et al.*, 2021]. En raison du niveau de preuve scientifique de l'efficacité clinique, pour six de ces guides, le remdésivir ne devrait être envisagé qu'au cas par cas chez les personnes correspondant à l'échelon 5 de l'échelle de l'OMS, en complément des standards de soins comprenant des corticostéroïdes systémiques, d'un traitement thromboprophylactique et d'un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 ou du baricitinib [BCCDC, 2024; NICE, 2024; HAS, 2023; WHO, 2023; Bartoletti *et al.*, 2021; Bassetti *et al.*, 2021]. Selon le GPC du NICE, le remdésivir est une option de traitement chez les personnes hospitalisées, uniquement si elles présentent un risque jugé élevé de maladie grave [NICE, 2024]. Par ailleurs, deux GPC considèrent également l'usage du remdésivir chez les personnes dont l'état de santé nécessite une assistance respiratoire à l'amorce du traitement [John Hopkins Medicine, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022]. Selon le GPC du NIH, il n'y a pas suffisamment de preuves pour prendre position en faveur ou en défaveur de l'usage du remdésivir chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 qui ont besoin d'une assistance respiratoire invasive ou d'une ECMO. Toutefois, certains membres du panel ajouteraient le remdésivir au traitement immunomodulateur pour les patients qui ont récemment été placés sous assistance respiratoire invasive ou ECMO, qui sont immunodéprimés, qui présentent des signes de réplication virale en cours et qui se trouvent dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes [NIH, 2024].

La posologie recommandée est de 200 mg IV DIE au jour 1, puis 100 mg IV DIE aux jours 2 à 10, avec une perfusion d'une durée minimale de 30 minutes. Considérant les données issues d'une étude qui a comparé l'efficacité d'un traitement de cinq jours à celle d'un traitement de 10 jours, sept GPC recommandent la même posologie pour une durée de cinq jours [BCCDC, 2024; NICE, 2024; NIH, 2024; IDSA, 2023; John Hopkins Medicine, 2023; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; Bassetti *et al.*, 2021].

Quatre des guides retenus considèrent que l'usage du remdésivir peut être envisagé au cas par cas durant la grossesse, après décision d'une équipe multidisciplinaire [NICE, 2024; NIH, 2024; John Hopkins Medicine, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]. Selon un des GPC retenus, il n'est pas recommandé d'administrer du remdésivir à la personne enceinte en dehors du contexte d'un essai clinique [BCCDC, 2024].

Trois des guides retenus considèrent que l'usage du remdésivir peut être envisagé au cas par cas chez les enfants de 28 jours ou plus et qui pèsent au moins 3 kg, après décision d'une équipe multidisciplinaire [NICE, 2024; NIH, 2024; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]. Chez les enfants de 28 jours ou plus et qui pèsent au moins 3 kg, la posologie recommandée est de 5 mg/kg au jour 1, puis 2,5 mg/kg DIE aux jours 2 à 5 (ou 10 selon la durée du traitement).

À l'instar des GPC, la réponse rapide publiée par l'INESSS en février 2022 rapporte que le remdésivir est efficace et sécuritaire pour le traitement des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19. L'usage du remdésivir, comparativement aux soins standards, pourrait-être associé à une diminution du risque de décès des personnes hospitalisées

en raison de la COVID-19 et correspondant à l'échelon 5 de l'échelle de l'OMS (Annexe P du document *Annexes complémentaires* – niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité : faible) [INESSS, 2024a].

Perspective des parties prenantes

Considérant ces résultats conflictuels, puisque les soins standards ont évolué depuis la réalisation des études cliniques et que d'autres options ont démontré leur efficacité par rapport à la mortalité, la majorité des cliniciens consultés ont mentionné y recourir au cas par cas pour les patients correspondant à l'échelon 5 de l'échelle de l'OMS. Par ailleurs, malgré l'incertitude entourant les bénéfices cliniques procurés par cet antiviral pour les patients correspondant à l'échelon 4 de l'échelle de l'OMS à l'instauration du traitement, il a été mentionné que la plupart des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 reçoivent du remdésivir. Cet antiviral fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique des patients hospitalisés sur les étages en raison de la COVID-19. En effet, la mise en application précoce d'un traitement empêchant la réplication virale chez des patients infectés et à risque élevé de développer des complications est préconisée. Néanmoins, ils reconnaissent que le niveau de preuve scientifique est moindre que celui associé aux autres traitements. Par ailleurs, selon les perspectives recueillies, une durée plus courte, à savoir 5 jours, est parfois choisie. Le traitement est aussi interrompu si le patient obtient son congé de l'hôpital. Chez les personnes hospitalisées en raison d'une COVID-19 de sévère à critique, la possibilité d'offrir du remdésivir pour des cas particuliers après consultation auprès d'un expert clinique a été mentionnée. En effet, les cliniciens consultés sont d'avis que les personnes qui ont une immunosuppression sévère et une charge virale élevée pourraient bénéficier d'un traitement antiviral concomitant, notamment celles qui subissent des symptômes prolongés en raison d'une infection virale hautement répliquative persistante.

Concernant la possibilité de prescrire du remdésivir aux personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou qui ont recours à l'hémodialyse, les cliniciens considèrent que les données disponibles chez les personnes hospitalisées ne permettent pas d'aller à l'encontre de l'usage de cette thérapie dans cette population.

Pour les enfants de moins de 12 ans, ou de 12 ans et plus, mais pesant moins de 40 kg, les personnes enceintes ou celles qui allaitent, les cliniciens répondants étaient d'accord à l'unanimité : si les avantages potentiels surpassent les risques, le remdésivir pourrait être considéré comme option de traitement au cas par cas chez ces populations exclues des études, sauf si leur condition requiert une assistance respiratoire invasive ou une ECMO. Le fait qu'un usage compassionnel ait été permis au début de la pandémie pour ces populations est rassurant quant à l'innocuité du médicament chez ces personnes.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – PRINCIPES DE TRAITEMENT

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant les principes de traitement.

- Il est important de bien déterminer l'échelon et le niveau de gravité de la COVID-19 afin d'optimiser le gain clinique escompté par la prise des médicaments.
- La conduite thérapeutique en cas de grossesse ou chez des moins de 18 ans est fixée conjointement avec un spécialiste en médecine materno-fœtale, ou en pédiatrie ou en infectiologie pédiatrique, respectivement.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – PRINCIPES DE TRAITEMENT

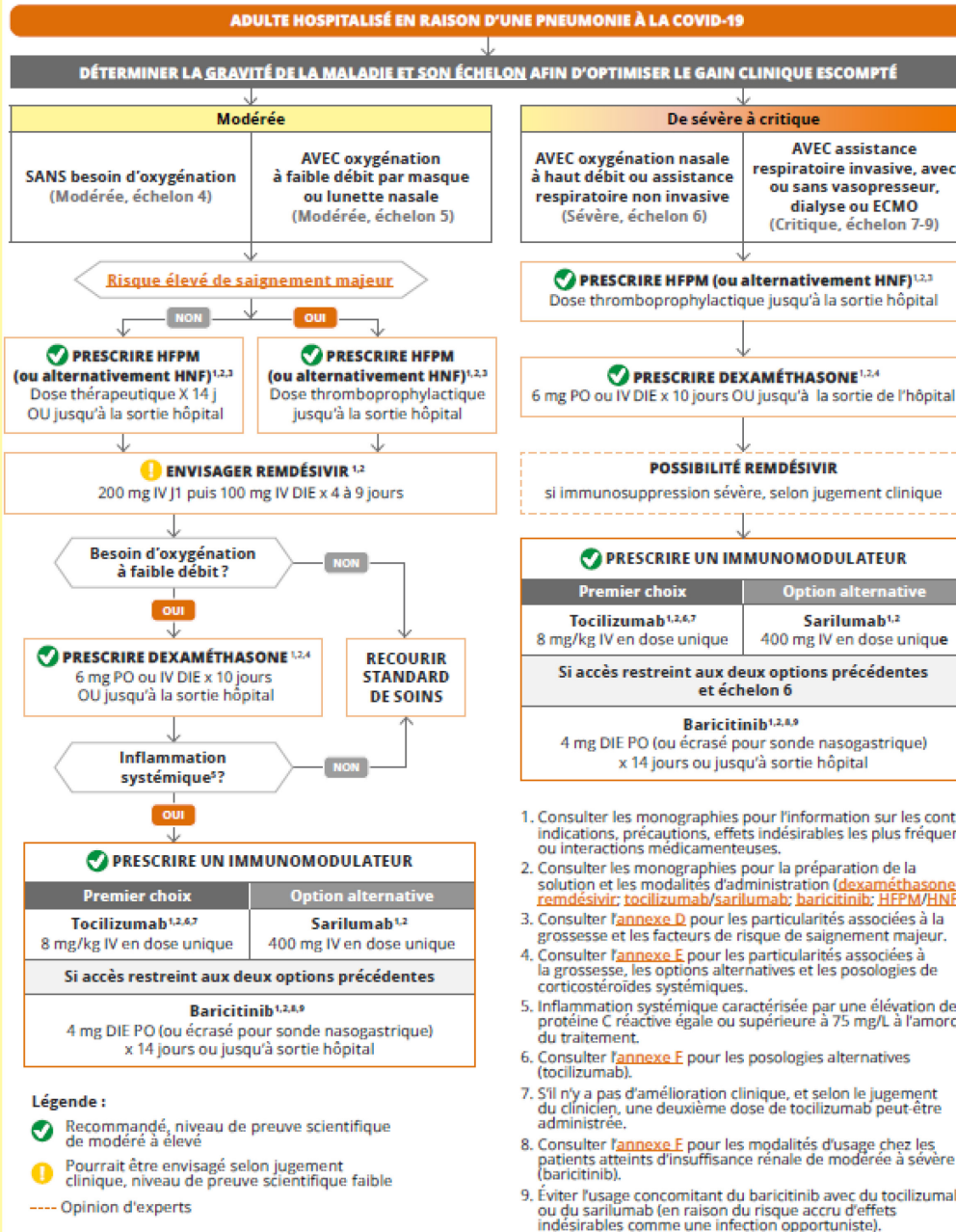
! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

TRAITEMENT – COVID-19 DE MODÉRÉE À CRITIQUE

► La conduite thérapeutique en cas de grossesse ou chez des moins de 18 ans est déterminée conjointement avec un spécialiste en médecine materno-fœtale, en pédiatrie ou en infectiologie pédiatrique, respectivement.

ALGORITHME DÉCISIONNEL – COVID-19 DE MODÉRÉE À CRITIQUE



2.5.3 Coût des traitements

Afin d'estimer l'impact budgétaire en contexte québécois, les coûts des traitements ont été extraits de la *Liste des médicaments* de la Régie de l'assurance maladie du Québec, version du 14 août 2024.

Tableau 2 Coût des traitements pour les personnes atteintes de la COVID-19

Médicament	Régime posologique	Coût par jour	Coût du traitement
Personnes non hospitalisées à l'amorce du traitement			
Nirmatrelvir/ritonavir	300 / 100 mg PO BID durant 5 jours	257,78 \$	1288,88 \$
Remdésivir	200 mg IV J1 puis 100 mg IV J2-3 durant 3 jours	Non disponible – absent des listes en date du 14 août 2024	
Personnes hospitalisées à l'amorce du traitement			
Dexaméthasone	6 mg DIE PO durant 10 jours	0,61 \$	6,1 \$
	6 mg DIE IV durant 10 jours	4,23 \$	42,3 \$
Baricitinib	4 mg DIE PO durant 14 jours	92,4 \$	1 293,4 \$
Tocilizumab	800 mg IV en dose unique	1 775 \$	1 775 \$
Sarilumab	400 mg IV en dose unique	1 400 \$	1 400 \$
HFPM (Énoxaparine)	<u>Dose thromboprophylactique ou thérapeutique</u> durant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital	Variable	Variable
HNF	<u>Dose thromboprophylactique ou thérapeutique</u> durant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital	Variable	Variable
Remdésivir	200 mg IV J1 puis 100 mg IV J2-10 durant 10 jours	Non disponible – absent des listes en date du 14 août 2024	

2.6 Le suivi

Aucun des guides retenus n'a émis de recommandation clinique sur le suivi à effectuer après le traitement pharmacologique des personnes non hospitalisées à l'amorce du traitement, ou sur le rétablissement des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 à l'amorce du traitement.

Perspective des parties prenantes

Concernant les personnes qui reçoivent un traitement précoce en ambulatoire, les cliniciens consultés ont rapporté qu'en présence d'une personne dont l'état de santé ne soulève pas une inquiétude particulière celle-ci est invitée à faire le suivi auprès d'un clinicien en cas de complications ou d'une détérioration de son état de santé. Un suivi par le clinicien est parfois instauré en présence d'une personne plus vulnérable, mais ce cas est assez rare dans le contexte épidémiologique actuel. Les cas qui auront besoin

d'un suivi, par exemple une personne présentant une immunosuppression sévère, vont le recevoir par leur médecin traitant. De la même manière, l'information concernant la gestion des effets indésirables ou interactions médicamenteuses ou encore le suivi des consignes de la santé publique en matière d'isolement ou de soulagement des symptômes sont considérés par les cliniciens consultés comme des généralités qui font partie de la pratique standard.

A été rappelée la nécessité d'accorder une attention vigilante à un problème respiratoire, un problème rénal ou encore de déterminer les exigences en matière de réadaptation lorsque les personnes sont hospitalisées aux soins intensifs en raison de la COVID-19. Par contre, cela fait partie de la démarche usuelle des intensivistes.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – SUIVI

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant le suivi des personnes atteintes de la COVID-19.

- Encourager la personne à se faire vacciner en prévention des infections respiratoires futures – p. ex. influenza, pneumocoque, SRAS-CoV-2, virus respiratoire syncytial.
- Chez certaines personnes qui ont contracté le virus, des symptômes perdurent plusieurs mois, compromettant leur capacité à réaliser des activités de la vie quotidienne et domestique ainsi que leur qualité de vie. L'INESSS a publié une série d'outils cliniques sur les [affections post-COVID-19](#) qui peuvent soutenir les cliniciens dans la prise en charge de ces personnes.

2.7 Consultation en médecine spécialisée

Aucun des guides retenus n'a formulé de recommandation clinique sur les raisons de consulter en médecine spécialisée.

Perspective des parties prenantes

Dans le contexte épidémiologique actuel et avec une majorité de la population québécoise immunisée, les cliniciens consultés ont rapporté que la grande majorité des consultations en médecine spécialisée en raison de la COVID-19 sont en lien avec des personnes qui présentent une immunosuppression et qu'il y a notamment un doute concernant la sévérité de celle-ci, et par conséquent le risque de complications de la COVID-19. Comme mentionné précédemment, en présence d'un enfant ou d'une personne enceinte dont l'état de santé requiert un traitement précoce contre la

COVID-19, ou une hospitalisation, faire appel à un spécialiste en infectiologie pédiatrique ou en médecine materno-fœtale, respectivement, doit être privilégié.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONSULTATION EN MÉDECINE SPÉCIALISÉE

! Ne se substitue pas au jugement clinique

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

CONSULTATION EN MÉDECINE SPÉCIALISÉE OU AVEC UN COLLÈGUE EXPÉRIMENTÉ



Consulter un spécialiste en **pédiatrie** ou en infectiologie pédiatrique

► **Pour les adolescents ou les enfants de moins de 12 ans** présentant un risque jugé significatif de complications et pour lesquels un traitement est envisagé.



Consulter un spécialiste en médecine **materno-fœtale**

► **Dans les cas de grossesse** présentant un risque jugé significatif de complications et pour lesquelles un traitement est envisagé.



Consulter un médecin de garde en **immunologie** ou **microbiologie-infectiologie**, ou le médecin traitant

► En cas de doute sur **le niveau de sévérité de l'immunosuppression** de la personne ou **le niveau de risque de complications** de la COVID-19.

FORCES ET LIMITES DES TRAVAUX

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend :

- une recherche systématique de la littérature (scientifique et grise),
- une revue rapide des guides de pratique clinique, lignes directrices et consensus d'experts sur la conduite diagnostique et thérapeutique en contexte de COVID-19,
- une évaluation et une analyse critique des documents pertinents par deux professionnels scientifiques, et
- une consultation des parties prenantes engagées, notamment, dans la démarche diagnostique et le traitement des personnes atteintes de la COVID-19, en ambulatoire ou en milieu hospitalier.

Par ailleurs, ces travaux résument les 60 réponses rapides réalisées par l'INESSS sur les traitements spécifiques à la COVID-19, et qui sont le fruit d'une veille scientifique hebdomadaire de plus de trois ans ainsi que d'une synthèse et d'une appréciation de la preuve scientifique sur des paramètres d'intérêt issus des études primaires sur les traitements pharmacologiques contre la COVID-19.

Le comité consultatif, mandaté pour apprécier les aspects scientifiques et fournir des éléments contextuels, des savoirs expérientiels et des perspectives cliniques nécessaires aux travaux, était constitué de cliniciens de différentes spécialités et expertises, dont la médecine familiale, la médecine de soins critiques, la médecine d'urgence, la microbiologie-infectiologie, l'immunologie, la pédiatrie, l'obstétrique, la pharmacie et les soins infirmiers. Ce comité a aussi été invité à apprécier les enjeux d'acceptabilité et d'applicabilité des travaux. Par ailleurs, la validation du rapport et des outils cliniques par des lecteurs externes – deux microbiologistes-infectiologues et une pharmacienne d'établissement spécialisée en antibiogouvernance et infectiologie – a permis de vérifier en amont de sa publication la clarté et l'utilité du guide d'usage optimal, et de cerner des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relatifs aux recommandations formulées. Afin de s'assurer que le GUO découlant des travaux est clair, utile à la pratique et adapté à la réalité du terrain, plusieurs futurs utilisateurs potentiels intervenant en première ligne et dans divers milieux (GMF, hôpital, pharmacie communautaire) ont aussi été consultés. Les lieux de pratique des parties prenantes qui ont participé à la validation externe des travaux couvraient différentes régions sociosanitaires, dont la Chaudière-Appalaches, l'Estrie, la Montérégie, le Saguenay–Lac-Saint-Jean, le Bas-Saint-Laurent et les Laurentides.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, des limites doivent toutefois être signalées. En effet, une majorité de documents concernent le traitement pharmacologique des personnes atteintes de la COVID-19, et peu ou pas de documents abordent spécifiquement les éléments associés à la démarche diagnostique ou au suivi des personnes. Ainsi, puisque certaines pratiques cliniques ne sont pas ou peu décrites

dans la littérature grise, certaines recommandations formulées s'appuient sur le savoir expérientiel des cliniciens consultés (p. ex. le suivi).

Par ailleurs, bien que la stratégie de recherche inclue des dates de publication récentes, les guides retenus se basent sur des études et des documents issus d'un contexte épidémiologique antérieur qui devraient parfois être actualisés.

En outre, la littérature scientifique ou les normes portant sur les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été consultées. Aucune analyse d'impact budgétaire concernant l'application des recommandations de traitements n'a été réalisée.

Même si l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours une part de biais et de risque associé, et elle demeure incomplète à plusieurs égards. De plus, en raison de la portée des travaux qui concernent principalement les professionnels de la santé, la perspective des personnes atteintes de la COVID-19 n'a pas été collectée, ni celle de citoyens. Enfin, la perspective des ordres, fédérations et associations professionnelles, par le biais d'un comité de suivi, n'a pas été recueillie dans le cadre de ces travaux.

CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX

Une infection par le SRAS-CoV-2 peut, selon l'état de santé de la personne infectée, engendrer des complications pouvant aller jusqu'à l'hospitalisation, voire au décès. Il est attendu que les présents travaux contribueront à favoriser une prise en charge adéquate des personnes à risque de complications, mais aussi, pour les cas les plus graves, le traitement des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19. Ainsi, l'ensemble des aspects cruciaux encadrant la prise en charge clinique des personnes atteintes de la COVID-19 sont abordés afin d'outiller au mieux les divers professionnels concernés. Les symptômes et signes typiques d'une infection par le SRAS-CoV-2 et les éléments principaux à examiner lors de l'appréciation de la condition de santé de la personne sont spécifiés. Sans se substituer au jugement clinique, ces travaux guideront les cliniciens, notamment ceux qui interviennent en première ligne, dans le repérage des situations cliniques qui requièrent une vigilance particulière, un traitement précoce ou une consultation nécessaire en médecine spécialisée. Les recommandations formulées dans ces travaux pourraient ainsi éviter des complications, des visites à l'urgence ou des hospitalisations, tout en favorisant le recours judicieux aux analyses de biologie médicale et un usage optimal des traitements contre la COVID-19.

Les principaux enjeux identifiés jusqu'ici sont liés aux traitements en ambulatoire, et notamment au changement de contexte épidémiologique comparativement à la période durant laquelle les essais cliniques se sont déroulés. Les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) ont en effet été réalisés chez des personnes non vaccinées et infectées par un autre variant qu'Omicron. En effet, alors que l'usage des antiviraux (c.-à-d. nirmatrelvir/ritonavir, remdésivir) en traitement précoce contre la COVID-19 semble apporter des bénéfices dans toutes les populations étudiées, indépendamment du statut vaccinal ou de l'âge des participants à l'amorce du traitement, la probabilité de développer des complications graves des suites de l'infection a grandement diminué dans la population depuis Omicron. De plus, en raison de la proportion de plus en plus grande de personnes immunisées par la vaccination ou par des infections antérieures, cette diminution devrait se poursuivre avec le temps.

Les cliniciens en établissement ont acquis une bonne expérience avec le remdésivir depuis 2020, mais la prescription en ambulatoire demeure très rare, voire inexistante. La trajectoire associée n'est en effet pas bien connue par les pharmaciens communautaires. Alors que le canal de communication via le CRSP devrait être l'organe principal, les pharmaciens communautaires communiquent en général avec les centres hospitaliers de leur région et les pharmacies d'établissements qui leur communiquent l'information nécessaire pour la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le SRAS-CoV-2 et admissibles à un traitement précoce. Rappelons également que la logistique autour de l'administration intraveineuse du remdésivir aux personnes non hospitalisées pose un certain défi. En effet, la rareté de la main-d'œuvre infirmière est un frein à son usage en ambulatoire. De surcroît, son administration est assez longue avec, *a minima*,

une perfusion de 30 à 60 minutes, suivie d'une période de surveillance de la personne durant 30 à 60 minutes afin d'observer ses réactions potentielles postinjection. L'administration en temps opportun peut aussi poser un enjeu puisque les traitements précoces contre la COVID-19 doivent être administrés au cours des 5 à 7 jours suivant l'apparition des premiers symptômes, bien que des délais supérieurs ont été rapportés à la suite de la prescription de remdésivir en ambulatoire. L'arrêt de la distribution gratuite de tests antigéniques de dépistage dans les pharmacies pour l'ensemble de la population pourrait aussi être un enjeu organisationnel pour les personnes admissibles à un traitement précoce considérant la méconnaissance du public à propos de l'accès aux tests rapide ou RT-PCR via les points de services locaux. De même, la méconnaissance de l'existence d'un traitement précoce par les personnes à risque de modéré à élevé de complications est observée – beaucoup de personnes potentiellement admissibles à un traitement ne savent pas qu'elles devraient au moins consulter un clinicien en cas d'infection en raison de leur état de santé. Une stratégie de communication destinée au grand public pourrait s'avérer utile considérant que des consultations à l'urgence pourraient être évitées en recourant à un traitement précoce.

Concernant les patients hospitalisés en raison de la COVID-19, les cas très sévères sont beaucoup plus rares depuis Omicron et ils sont liés à des personnes présentant une immunosuppression sévère, ou des personnes âgées admises avec une hypoxémie ou une détérioration de leur état général. En effet, les données les plus récentes au Québec rapportent que les personnes de 80 ans et plus représentent plus de la moitié des hospitalisations liées à la COVID-19. Toutefois, et bien que seul le tocilizumab soit indiqué pour le traitement de la COVID-19 dans la monographie, aucun enjeu d'accès n'est anticipé pour les anticoagulants et les immunomodulateurs administrés pour le traitement des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19, qui sont tous inscrits aux *Listes des médicaments* de la RAMQ.

Ces travaux, basés sur une méthodologie rigoureuse, colligent les données les plus récentes publiées par des organismes gouvernementaux, des associations professionnelles et des sociétés savantes au niveau international, enrichies par des données scientifiques, lorsque pertinentes, des données contextuelles au Québec et la perspective de divers cliniciens du réseau de la santé. Toutefois, l'harmonisation de la pratique qui pourrait découler de ces travaux dépendra :

- de la diffusion du GUO;
- de l'adhésion et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés;
- de l'application de conditions gagnantes au travail interprofessionnel dans les différents milieux de soins, notamment en première ligne, et de l'accès facilité à des médecins spécialistes de garde en cas de doute sur l'admissibilité d'une personne infectée à un traitement précoce.

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication de ce guide selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques, d'éventuels changements significatifs dans les documents contextuels complémentaires publiés, notamment, par le MSSS ou l'INSPQ, ou le réseau de la santé et des services sociaux, ou encore selon l'inscription de médicaments aux listes ou leur retrait. Au besoin, les cliniciens qui ont accompagné les travaux pourraient être consultés pour vérifier s'ils jugent pertinent d'effectuer une mise à jour des documents.

RÉFÉRENCES

- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26(4):450-2.
- APOTEX. APO-DEXAMETHASONE [site Web]. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065303.PDF (consulté le 25 juillet 2023).
- ASPC. Mise à jour sur l'épidémiologie de la COVID-19: Mises à jour clés [site Web]. Gouvernement du Canada; 2024. Disponible à : <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/> (consulté le 2 avril 2024).
- Auvigne V, Vaux S, Le Strat Y, Schaeffer J, Fournier L, Tamandjou C, et al. Severe hospital events following symptomatic infection with Sars-CoV-2 Omicron and Delta variants in France, December 2021 - January 2022: a retrospective, population-based, matched cohort study. *medRxiv* 2022;04
- Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, Stegger M, Legarth R, Moller CH, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022;
- Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 guidelines: update on treatment for patients with mild/moderate disease. *Clin Microbiol Infect* 2022;
- Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 Living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect* 2021;
- Bassetti M, Giacobbe DR, Bruzzi P, Barisione E, Centanni S, Castaldo N, et al. Clinical Management of Adult Patients with COVID-19 Outside Intensive Care Units: Guidelines from the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Infect Dis Ther* 2021:1-49.
- BCCDC. Practice Tool #3 – Drug-Drug Interactions and Contraindications. 2022;
- BCCDC. COVID-19 Care - Treatments [site Web]. BCCDC; 2024. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/treatments> (consulté le 5 juillet 2024).
- Bhaskaran K, Bacon S, Evans SJ, Bates CJ, Rentsch CT, MacKenna B, et al. Factors associated with deaths due to COVID-19 versus other causes: population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet Reg Health Eur* 2021;6:100109.
- Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Infect Dis* 2023;
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. The Global Rating Scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 2012;65(5):526-34.

- Bruel T, Vrignaud LL, Porrot F, Staropoli I, Planas D, Guivel-Benhassine F, et al. Antiviral activities of sotrovimab against BQ.1.1 and XBB.1.5 in sera of treated patients. medRxiv 2023;
- Bryson WJ. Long-term health-related quality of life concerns related to the COVID-19 pandemic: a call to action. Qual Life Res 2021;30(3):643-5.
- Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. Nature 2022;
- Carazo. Protection against Omicron BA.2 reinfection conferred by primary Omicron or pre-Omicron infection with and without mRNA vaccination. medRxiv 2022a;
- Carazo. Protection against Omicron re-infection conferred by prior heterologous SARS-CoV-2 infection, with and without mRNA vaccination. medRxiv 2022b;
- Casella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). Dans : StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Michael Rajnik declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Abdul Aleem declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Scott Dulebohn declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Raffaella Di Napoli declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2023 :. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>.
- CDC. About COVID-19 [site Web]. 2023a. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19.html> (consulté le 1er mai 2023).
- CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [site Web]. CDC; 2023b. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html> (consulté le 11 août 2023).
- CDC. About COVID-19 [site Web]. 2024. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19.html> (consulté le 5 juillet 2024).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 vaccine effectiveness updates [site Web]. CDC; 2023. Disponible à : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-06-21-23/02-COVID-Havers-Galang-Link-Gelles-508.pdf> (consulté le 6 novembre 2023).
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. KCE; 2023. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-03/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 18 janvier 2024).
- Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease-19 (COVID-19): A European Respiratory Society living guideline. Eur Respir J 2021;

- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):221-36.
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- Cheng MM, Reyes C, Satram S, Birch H, Gibbons DC, Drysdale M, et al. Real-World Effectiveness of Sotrovimab for the Early Treatment of COVID-19 During SARS-CoV-2 Delta and Omicron Waves in the USA. *Infect Dis Ther* 2023:1-15.
- Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ). Vaccination contre la COVID-19 : recommandations pour le printemps 2024 [site Web]. INSPQ; 2024. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/2024-03/3471-vaccination-covid-19-printemps-2024.pdf> (consulté le 2 avril 2024).
- Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: July 2021 update on postdischarge thromboprophylaxis. *Blood Adv* 2022a;6(2):664-71.
- Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv* 2022b;
- Cuker A, Tseng EK, Schünemann HJ, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: March 2022 update on the use of anticoagulation in critically ill patients. *Blood Adv* 2022c;6(17):4975-82.
- Duan Y, Zhou H, Liu X, Iketani S, Lin M, Zhang X, et al. Molecular mechanisms of SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir. *Nature* 2023;
- Duong D. Endemic, not over: looking ahead to a new COVID era. *CMAJ* 2022;194(39):E1358-E9.
- Eli Lilly. Olumiant [site Web]. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066687.PDF (consulté le 24 juillet 2023).
- Emma Ferreira. Grossesse et allaitement - Guide thérapeutique 2e édition. 2013.
- Evans A, Qi C, Adebayo JO, Underwood J, Coulson J, Bailey R, et al. Real-world effectiveness of molnupiravir, nirmatrelvir-ritonavir, and sotrovimab on preventing hospital admission among higher-risk patients with COVID-19 in Wales: a retrospective cohort study. *J Infect* 2023;
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.

- Food and Drug Administration (FDA). Updated COVID-19 Vaccines for Use in the United States Beginning in Fall 2023 [site Web]. FDA; 2023. Disponible à : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/updated-covid-19-vaccines-use-united-states-beginning-fall-2023> (consulté le 6 novembre 2023).
- Gilead Sciences. Velkury [site Web]. 2023. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071268.PDF (consulté le 21 juillet 2023).
- Gouvernement du Québec. Données sur la COVID-19 au Québec [site Web]. 2024. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/coronavirus-2019/situation-coronavirus-quebec#note-1> (consulté le 2 avril 2024).
- Groupe de travail sur l'immunité face à la COVID-19. Séroprévalence au Canada [site Web]. 2023. Disponible à : <https://www.covid19immunitytaskforce.ca/fr/seroprevalence-au-canada/> (consulté le 4 avril 2024).
- GSK. Sotrovimab pour injection [site Web]. 2023. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00069319.PDF (consulté le 24 juillet 2023).
- HAS. COVID-19 - Médicaments [site Web]. HAS; 2023. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168585/fr/tous-les-travaux-de-la-has-covid-19#toc_1_3_3 (consulté le 2 juin 2023).
- Hippisley-Cox J, Khunti K, Sheikh A, Nguyen-Van-Tam JS, Coupland CAC. Risk prediction of covid-19 related death or hospital admission in adults testing positive for SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in England (QCOVID4): cohort study. *BMJ* 2023;381:e072976.
- Hoffmann-LaRoche. ACTEMRA [site Web]. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00068621.PDF (consulté le 24 juillet 2023).
- IDSA. Management of Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): Resource for Clinicians. 2022;
- IDSA. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [site Web]. IDSA; 2023. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 2 juin 2023).
- INESSS. COVID-19 et corticostéroïdes systémiques. 2020. 29 octobre 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Corticosteroides.pdf.
- INESSS. COVID-19 et Anticoagulants en dose thérapeutique. 2021. 7 décembre 2021. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/anticoagulants-en-dose-therapeutique.html>.
- INESSS. INHIBITEURS DES JANUS KINASES (JAK). 2022a. 25 janvier 2022. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/inhibiteurs-des-janus-kinases-jak-mise-a-jour-mineure-25-01-22.html>.

- INESSS. Prise en charge des affections postCOVID-19 - Rapport en soutien aux outils d'aide à la prise en charge des affections post-COVID-19. 2022b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/INESSS_AffPostCOVID_GN_220616.pdf.
- INESSS. BIOTHÉRAPIES DIRIGÉES CONTRE L'INTERLEUKINE 6 OU SON RÉCEPTEUR. 2022c. 26 janvier 2022. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/biotherapies-dirigees-contre-linterleukine-6-ou-son-recepteur-mise-a-jour-mineure-26-01-2022.html>.
- INESSS. Personnes immunosupprimées [site Web]. INESSS; 2022d. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/presentations-cliniques/personnes-immunosupprimees.html> (consulté le 26 février 2024).
- INESSS. RISQUES D'HOSPITALISATION ET PROJECTIONS DES BESOINS HOSPITALIERS [site Web]. INESSS; 2023a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/risques-dhospitalisation-et-projections-des-besoins-hospitaliers.html> (consulté le 28 avril 2023).
- INESSS. COVID-19 et traitement par anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2 2023b. 31 janvier 2023. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/anticorps-neutralisant-le-sras-cov-2-comme-traitement.html>.
- INESSS. REMDÉSIVIR. 2024a. 19 février 2024. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/remdesivir.html>.
- INESSS. NIRMATRELVIR / RITONAVIR (PAXLOVID). 2024b. 19 février 2024. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/nirmatrelvir-/ritonavir-paxlovid.html>.
- INSPQ. Les revues narratives : fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2021.
- INSPQ. Pandémie de COVID-19 : réflexions sur la période automne 2022 - hiver 2023 [site Web]. INSPQ; 2023. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/> (consulté le 10 mars 2023).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Pandémie de COVID-19 : réflexions sur la période automne 2022 - hiver 2023 [site Web]. INSPQ; 2023a. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/> (consulté le 10 mars 2023).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Données sur les variants du SRAS-CoV-2 au Québec [site Web]. INSPQ; 2023b. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/variants> (consulté le 6 novembre 2023).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Administration de doses de rappel du vaccin contre la COVID-19 : recommandations pour l'automne 2023 [site Web]. INSPQ; 2023c. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3367> (consulté le 6 novembre 2023).

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Simplification du calendrier de vaccination contre la COVID-19 pour les personnes non vaccinées [site Web]. INSPQ; 2023d. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/2023-11/3418-simplification-calendrier-vaccination-covid-19-non-vaccinees.pdf> (consulté le 19 janvier 2024).
- John Hopkins Medicine. JHMI Clinical Recommendations for Pharmacologic Treatment of COVID-19 [site Web]. 2023. Disponible à : https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/54074/7/all/Coronavirus_COVID_19_SARS_CoV_2 (consulté le 13 juillet 2023).
- Johnson PW, Kunze KL, Senefeld JW, Sinclair JE, Isha S, Satashia PH, et al. Association of Neutralizing Antispike Monoclonal Antibody Treatment With Coronavirus Disease 2019 Hospitalization and Assessment of the Monoclonal Antibody Screening Score. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality and Outcomes* 2023;7(2):109-21.
- Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Kluge S, Malin JJ, Weibel S, Skoetz N. Clinical Practice Guideline: Recommendations for the Outpatient Drug Treatment of Patients With COVID-19. *Dtsch Arztebl Int* 2022;(Forthcoming)
- Kluge S, Malin JJ, Fichtner F, Müller OJ, Skoetz N, Karagiannidis C. Clinical Practice Guideline: Recommendations on the In-Hospital Treatment of Patients With COVID-19. *Dtsch Arztebl Int* 2021;(Forthcoming)
- Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. *Prev Chronic Dis* 2021;18:E66.
- Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Kyriakoulis IG, Catalano M, Spyropoulos AC, Schulman S, et al. Practical Recommendations for Optimal Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: A Consensus Statement Based on Available Clinical Trials. *J Clin Med* 2022;11(20)
- Lamers MM et Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2022;20(5):270-84.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Liu E, Smyth RL, Li Q, Qaseem A, Florez ID, Mathew JL, et al. Guidelines for the prevention and management of children and adolescents with COVID-19. *Eur J Pediatr* 2022;1-19.

- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. medRxiv 2020a;(February 22, 2020.)
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med 2020b;27(2)
- Manciulli T, Spinicci M, Rossetti B, Antonello RM, Lagi F, Barbiero A, et al. Safety and Efficacy of Outpatient Treatments for COVID-19: Real-Life Data from a Regionwide Cohort of High-Risk Patients in Tuscany, Italy (the FEDERATE Cohort). Viruses 2023;15(2)
- Moore LK, Trischler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19. A Brief Update to the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2022;
- Murphy. The evolution of SARS-CoV-2 seroprevalence in Canada: a time-series study, 2020–2023. CMAJ 2023;
- 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); 2023. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 2 juin 2023).
- NICE. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [site Web]. 2024. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191> (consulté le 5 juillet 2024).
- NIH. Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications. 2022;
- NIH. Coronavirus Disease 2019 Treatment Guidelines [site Web]. NIH; 2024. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/> (consulté le 5 juillet 2024).
- Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. Lancet 2022;
- O'Brien SF, Caffrey N, Yi QL, Pambrun C, Drews SJ. SARS-CoV-2 Seroprevalence among Canadian Blood Donors: The Advance of Omicron. Viruses 2022;14(11)
- OMS. Une définition de cas clinique pour l'affection post-COVID-19 établie par un consensus Delphi [site Web]. OMS; 2021a. Disponible à : <file:///C:/Users/labe5550/Downloads/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-fre.pdf> (consulté le 1er mai 2023).
- OMS. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part. 2021b. 30 mars 2021. Disponible à : <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>.
- OMS. Tracking SARS-CoV-2 variants [site Web]. OMS; 2023. Disponible à : <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (consulté le 11 août 2023).

- Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group. Clinical practice guideline summary: recommended drugs and biologics in adult patients with COVID-19 [site Web]. 2022. Disponible à : <https://covid19-science.ca/sciencebrief/clinical-practice-guideline-summary-recommended-drugs-and-biologics-in-adult-patients-with-covid-19-version-1-1-0/> (consulté le 2 juin 2023).
- Ontario Health. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) Use in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease and Patients on Dialysis with COVID19 [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.ontariohealth.ca/sites/ontariohealth/files/2022-04/PaxlovidClinicalGuide.pdf> (consulté le 15 septembre 2022).
- Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science* 2021;371(6525):172-7.
- Patel V, Levick B, Boulton S, Gibbons DC, Drysdale M, Lloyd EJ, et al. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients Presumed to be Treated with Sotrovimab in NHS Hospitals in England. *medRxiv* 2023:2023.02.08.23285654.
- Pfizer. PAXLOVID [site Web]. 2023. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071620.PDF (consulté le 21 juillet 2023).
- Qaseem A, Yost J, Miller MC, Andrews R, Jokela JA, Forciea MA, et al. Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: Living, Rapid Practice Points From the American College of Physicians (Version 1). *Ann Intern Med* 2022;
- Sanofi-Aventis. LOVENOX [site Web]. 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063147.PDF (consulté le 25 juillet 2023).
- Sanofi-Aventis. Kevzara [site Web]. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00069546.PDF (consulté le 24 juillet 2023).
- Santé Canada. InfoVigilance sur les produits de santé [site Web]. Santé Canada; 2021. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medefet-canada/infovigilance-produits-sante/mai-2021.html#corticosteroids> (consulté le 23 janvier 2024).
- Santé Canada. Portail des vaccins et traitements pour la COVID-19 [site Web]. Santé Canada; 2023a. Disponible à : <https://vaccin-covid.canada.ca/> (consulté le 6 novembre 2023).
- Santé Canada. InfoVigilance sur les produits de santé [site Web]. Santé Canada; 2023b. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medefet-canada/infovigilance-produits-sante/janvier-2023.html> (consulté le 22 janvier 2024).
- Schulman S, Arnold DM, Bradbury CA, Broxmeyer L, Connors JM, Falanga A, et al. 2023 ISTH update of the 2022 ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2024;
- Science table COVID-19 advisory for Ontario. Nirmatrelvir/Ritonavir - What Prescribers and Pharmacists Need to Know. 2022;

- Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur* 2021;8:100158.
- Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, McMenamin J, Robertson C, Collaborators EI. Severity of omicron variant of concern and effectiveness of vaccine boosters against symptomatic disease in Scotland (EAVE II): a national cohort study with nested test-negative design. *Lancet Infect Dis* 2022;
- Skarbinski J, Wood MS, Chervo TC, Schapiro JM, Elkin EP, Valice E, et al. Risk of severe clinical outcomes among persons with SARS-CoV-2 infection with differing levels of vaccination during widespread Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variant circulation in Northern California: A retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am* 2022:100297.
- Smith DJ, Lambrou A, Patel P. SARS-CoV-2 Rebound With and Without Use of COVID-19 Oral Antivirals. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72(51):1357-64.
- Société suisse des maladies infectieuses. Recommandations de la Société suisse des maladies infectieuses (SSI) et du Clinical Care Group (CCG) de la Swiss National COVID-19 Science Task Force concernant le recours au traitement précoce de la COVID-19 [site Web]. 2023 (consulté le 17 janvier 2024).
- Stanford University. Coronavirus antiviral and resistance database [site Web]. 2023. Disponible à : <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/> (consulté le 11 août 2023).
- Taboada M, Moreno E, Carinena A, Rey T, Pita-Romero R, Leal S, et al. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *Br J Anaesth* 2021;126(3):e110-e3.
- Tibble H, Mueller T, Proud E, hall e, Kurdi A, Robertson C, et al. Real-World Severe COVID-19 Outcomes Associated with Use of Antivirals and Neutralising Monoclonal Antibodies: A Population-Based Retrospective Cohort Study in Scotland. *SSRN - Preprints with The Lancet* 2023;
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Paxlovid FAQs [site Web]. FDA; 2023. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/155052/download> (consulté le 22 janvier 2024).
- van Werkhoven CH, Valk AW, Smagge B, de Melker HE, Knol MJ, Hahne SJ, et al. Early COVID-19 vaccine effectiveness of XBB.1.5 vaccine against hospitalisation and admission to intensive care, the Netherlands, 9 October to 5 December 2023. *Euro Surveill* 2024;29(1)
- WHO. Clinical management of COVID-19: Living guideline, 13 January 2023. 2023. Disponible à : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>.
- WHO Working Group on the Clinical Characterisation Management of Covid-infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020;20(8):e192-e7.

- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324(8):782-93.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420-2.
- Yamakawa K, Yamamoto R, Terayama T, Hashimoto H, Ishihara T, Ishimaru G, et al. Japanese rapid/living recommendations on drug management for COVID-19: updated guidelines (July 2022). *Acute Med Surg* 2022;9(1):e789.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol* 2020;30(7):1346-51 e2.
- Zhang X, Wu S, Wu B, Yang Q, Chen A, Li Y, et al. SARS-CoV-2 Omicron strain exhibits potent capabilities for immune evasion and viral entrance. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):430.
- Zheng B, Green ACA, Tazare J, Curtis HJ, Fisher L, Nab L, et al. Comparative effectiveness of sotrovimab and molnupiravir for prevention of severe covid-19 outcomes in patients in the community: observational cohort study with the OpenSAFELY platform. *BMJ* 2022;379:e071932.
- Zheng B, Tazare J, Nab L, Mehrkar A, MacKenna B, Goldacre B, et al. Comparative effectiveness of Paxlovid versus sotrovimab and molnupiravir for preventing severe COVID-19 outcomes in non-hospitalised patients: observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *medRxiv* 2023:2023.01.20.23284849.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

ANNEXE I

Méthodologie détaillée

La méthodologie proposée pour réaliser ces travaux respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les différentes sources d'information utilisées pour répondre à chacune des questions d'évaluation sont résumées dans le [tableau I-1](#).

Tableau I-1 Sources d'information pour chacune des questions d'évaluation

Source d'information selon la méthodologie planifiée		Dimension POPULATIONNELLE	Dimension CLINIQUE	Dimension ORGANISATIONNELLE	Dimension ÉCONOMIQUE	Dimension SOCIOCULTURELLE
Données scientifiques, information, positions et recommandations	Revue systématique (RS) d'études primaires ou RS de RS publiées	RN	Seules celles réalisées par l'INESSS durant la pandémie ont été employées)			
	Documents d'agences réglementaires (p. ex. FDA, EMA, MHRA, TGA), d'agences d'évaluation des technologies de la santé, de sociétés savantes, de ministères ou département de santé (p. ex. NHS) des lignes directrices, des positions, des recommandations cliniques, organisationnelles, institutionnelles ou stratégiques	RN	RR			
	Ouvrage de références médicales, sources tertiaires en pharmacologie		C			
Données et éléments contextuels	Listes des médicaments de la RAMQ, critères et codification, médicaments d'exception, monographies et documents d'agences réglementaires canadienne et américaine (Santé Canada, FDA)		X		X	X
	Documents de ministères et d'organismes gouvernementaux et paragouvernementaux, d'agences de santé publique du Québec (INSPQ, LSPQ) et du Canada, établissements du réseau de la santé et des services sociaux du Québec, Légis Québec, ordres, fédérations et associations professionnelles, INESSS, ACMTS.	X	X	X	X	X

Source d'information selon la méthodologie planifiée		Dimension POPULATIONNELLE	Dimension CLINIQUE	Dimension ORGANISATIONNELLE	Dimension ÉCONOMIQUE	Dimension SOCIOCULTURELLE
	Données clinico-administratives québécoises, données d'établissements du réseau de la santé et des services sociaux, données provenant de fichiers ou de registres du MSSS ou de l'INSPQ, données et statistiques sur la santé publiées par d'autres organismes québécois/canadiens (p. ex. ASPC, RAMQ)	X			X	
Données expérimentelles	Consultation des parties prenantes ²		X	X	X	X

Abréviations et acronymes : ACMTS : Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada; ASPC : Agence de santé publique du Canada; C : sources servant davantage à alimenter les discussions avec les parties prenantes; EMA : Agence européenne des médicaments; ETS : évaluation des technologies de la santé; FDA : Food and Drug Administration; INSPQ : Institut national de santé publique du Québec; IPAM : Institut de la pertinence des actes médicaux; MHRA : Medicines & Healthcare products Regulatory Agency; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; NHS : National Health Service; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; RN : revue narrative; RR : revue rapide; TGA : Therapeutic Goods Administration; UETMIS : Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; X : source analysée et considérée dans la triangulation des données et la formulation de recommandations.

¹. Les parties prenantes incluent les membres du comité consultatif, les lecteurs externes ainsi que les futurs utilisateurs.

Méthodes de synthèse de l'information et des recommandations cliniques ainsi que des données scientifiques

Type de revue de la littérature

Une revue rapide des documents présentant de l'information et des recommandations cliniques a été effectuée selon les lignes directrices de l'INESSS.

Source de données et stratégie de repérage de la littérature

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en mars 2020. Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche a été effectuée dans plus d'une base de données bibliographiques, soit PubMed, MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), la plateforme medRxiv et ClinicalTrials. Elle était limitée aux documents publiés en français ou en anglais, et ce, entre le 17 mars 2020 et le 28 mars 2023.

Pour l'actualisation depuis le 28 mars 2023, une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée par un professionnel scientifique en consultant les sites Web des agences et organismes d'évaluation des technologies de la santé, ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux ou paragouvernementaux internationaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec le thème des travaux. Seuls les documents de

pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques et dont les revenus, le réseau de la santé, la population et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Canada ont été consultés (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Belgique, France, Royaume-Uni [y compris l'Écosse]).

Une recherche spécifique a aussi été effectuée au moyen des moteurs de recherche Google et Google Scholar par un professionnel scientifique en employant les mots clés suivants : *COVID-19 guidelines*; *COVID-19 guidance*. Les deux premières pages Web de la recherche ont été considérées en employant les mots clés présentés dans le document *Annexes complémentaires* associé au rapport Guides et Normes.

Des références sur les bonnes pratiques de prescription en pédiatrie ou encore sur l'utilisation judicieuse d'analyses de biologie médicale ou d'examens paracliniques (p. ex. *Using labs wisely, choosing wisely*) ont été consultées.

Des ouvrages de références médicales (p. ex. Manuel Merck) et des sources tertiaires en pharmacologie (p. ex. Johns Hopkins guides, COVID-19-druginteractions) ont aussi été examinés, de même que des ouvrages de référence sur la grossesse et l'allaitement (p. ex. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*).

Les rapports d'unités d'évaluation des technologies en santé (UETMIS) d'établissements québécois ont aussi été consultés pour identifier toutes les revues systématiques susceptibles de répondre à une des questions d'évaluation.

Enfin, les listes de références des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues

Processus de mise à jour du repérage de la littérature et vigie informationnelle

Les principaux sites Web d'agences d'ETS ciblées, de santé publique ou réglementaires nord-américaines, d'agences ou de ministères de la Santé de provinces canadiennes ou de pays présentant des similitudes avec le Canada et qui ont pris position sur l'objet des travaux, et ceux de sociétés savantes spécialisées en infectiologie ont été consultés. Cette vigie, réalisée le mois précédant la validation externe, a permis de repérer de nouveaux documents publiés depuis la recherche systématique de la littérature réalisée en mars 2023, ou des mises à jour de documents retenus, ou initialement exclus en raison de l'année de leur publication.

Aucune mise à jour de la recherche systématique de la littérature, initialement réalisée en mars 2023 dans les bases de données bibliographiques par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire), n'a été effectuée pour ce projet avant sa publication.

Critères de sélection de la littérature

La sélection à partir du titre et du résumé des publications permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliographique, a été effectuée par un seul professionnel scientifique détenant de l'expérience dans le domaine d'intérêt, à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous ([Tableau I-2](#)). Par la suite,

parmi les documents retenus, une seconde sélection a été faite par deux professionnels scientifiques après une lecture des textes intégraux. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse.

Pour les documents repérés par la recherche manuelle et par « boule-de-neige », un professionnel scientifique a effectué la sélection par lecture des titres et résumés, puis des textes intégraux à partir des mêmes critères. Aucune validation par un deuxième professionnel n'a été faite. Pour les revues narratives, aucun critère d'inclusion et d'exclusion n'était préétabli. La sélection d'articles phares repérés à partir de la lecture des titres et résumés des publications scientifiques, captés lors de la recherche systématique de la littérature, la recherche manuelle ou la méthode « boule-de-neige », a été basée sur le jugement d'un professionnel scientifique. Elle n'a pas été contrevalidée par une deuxième personne.

La raison d'une exclusion lors de la deuxième sélection a été inscrite dans un tableau. Un diagramme de flux selon le modèle PRISMA illustrant le processus de sélection des documents a été rempli.

Tableau I-2 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations (dimension clinique)

Critères d'inclusion	
POPULATION	Personne infectée par le SRAS-CoV-2
INTERVENTION D'INTÉRÊT (aspects à documenter)	<u>Démarche diagnostique</u> ▪ Facteurs de risque de complications ▪ Manifestations cliniques (symptômes et signes, atteintes) ▪ Spectre de gravité et signe de progression vers la COVID-19 modérée ou sévère ▪ Examen physique, analyses de biologie médicale et examens paracliniques ▪ Diagnostics différentiels avec leurs symptômes et signes <u>Traitement pharmacologique de la COVID-19</u> ▪ Traitement de 1^{re} intention et options alternatives ▪ Modalités d'usage selon la gravité (posologie, durée) ▪ Ajustements posologiques selon les caractéristiques de la personne ▪ Contre-indications ▪ Précautions ▪ Principales interactions médicamenteuses à connaître avant l'amorce du traitement ▪ Principaux effets indésirables graves <u>Prise en charge clinique</u> ▪ Paramètres de suivi et aspects à surveiller ▪ Information à transmettre à la personne ▪ Critères de consultation à l'urgence, d'hospitalisation ou d'admission aux soins intensifs

PROFESSIONNELS À QUI S'ADRESSENT LES TRAVAUX	Professionnels de la santé de 1 ^{re} ligne et 2 ^e ligne majoritairement
OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS (OUTCOMES)	Diagnostic, traitement et suivi
CONTEXTE CLINIQUE D'INTERVENTION (<i>health care setting and context</i>)	Établissement de santé, clinique médicale, groupe de médecine familiale, clinique de soins infirmiers, guichet d'accès à la première ligne, clinique privée, milieu carcéral et soins et services de proximité/milieu communautaire
TYPE DE PUBLICATION	Guide de pratique clinique, rapports de consensus, conférences consensuelles, lignes directrices, rapports d'ETS ou tout autre document présentant des recommandations cliniques, y compris des revues systématiques Ouvrages de référence en médecine et en pharmacologie pour des repères cliniques peu présents dans les autres documents
ANNÉES DE PUBLICATION	2021 à aujourd'hui
Critères d'exclusion	
POPULATION	Autre que celle atteinte de la COVID-19
INTERVENTION	Traitement non pharmacologique Prise en charge clinique et thérapeutique des affections post-COVID-19
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Document avec recommandations dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate à l'aide de l'outil d'évaluation AGREE GRS (<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>), à moins qu'il n'y ait pas d'autres documents de meilleure qualité méthodologique disponibles pour répondre à la question d'évaluation (p. ex. traitant d'une population particulière ou d'une intervention à considérer dans les travaux) ou si le document provient d'une société savante canadienne.
MILIEU ET CONTEXTE D'INTERVENTION	Guide dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec, ou dont les recommandations ont été élaborées à partir d'études qui se sont déroulées dans des pays à faible revenu.
TYPE DE PUBLICATION	Revue systématique avec ou sans méta-analyse et sans recommandations Lettre d'opinion, lettre à l'éditeur, résumé de conférence, autre type de devis d'études primaires.

Extraction

L'extraction de l'information, des recommandations cliniques, des caractéristiques des études retenues et des données scientifiques a été effectuée par un professionnel à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les recommandations élaborées par des organismes à partir de données publiées uniquement en 2020 n'ont pas fait l'objet d'une extraction. Pour chacune des sections ou dimensions, au moins 50 % des extractions ont été vérifiées par un deuxième professionnel, par ordre alphabétique.

Évaluation de la qualité méthodologique

Après une phase pilote concluante portant sur quelques publications incluses, l'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide des outils d'évaluation

énumérés ci-dessous. Toute discordance a été discutée entre les deux professionnels scientifiques et arbitrée par une troisième personne, si nécessaire.

Les guides de pratique clinique ont été évalués à l'aide de la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE GRS) [Brouwers *et al.*, 2012]. Seuls les guides de pratique clinique qui ont obtenu un score moyen minimal de 17/28 (60 % et plus) ont été conservés. Les autres guides ont été exclus et leur contenu n'a pas été extrait et utilisé pour l'élaboration des constats et du contenu du guide d'usage optimal.

Toutefois, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été réalisée lorsque les auteur(es) ont adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations.

La qualité méthodologique des ouvrages de référence médicaux ou celle des sources tertiaires en pharmacologie n'a pas été évaluée.

Analyse et synthèse

Dans un premier temps, une courte synthèse des documents retenus à l'étape de la sélection et de l'appréciation de leur qualité méthodologique a été effectuée par un professionnel scientifique, puis validée par un second. Les documents avec recommandations exclus en raison de leur qualité méthodologique jugée inacceptable y ont été cités. Dans un deuxième temps, une analyse critique des documents retenus pour la réalisation de la revue rapide, et la captation des similarités et différences entre les informations, les recommandations, les données scientifiques extraites et les caractéristiques distinctives entre les études, a été effectuée par un professionnel scientifique.

La force des recommandations extraites des guides de pratique clinique et lignes directrices ainsi que la qualité de la preuve scientifique qui appuie ces recommandations a été précisée lorsque disponible.

Le contenu des publications scientifiques d'intérêt retenues pour les revues narratives a été analysé par un seul professionnel scientifique puis résumé dans une synthèse narrative en tenant compte de la crédibilité scientifique des documents, et en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats.

Méthode de synthèse des données et éléments contextuels

Les éléments contextuels peuvent, entre autres, inclure des : lois, règlements, normes, programmes, services à la population ou aux personnes atteintes d'une maladie, services de télésanté, soins virtuels, outils cliniques élaborés par des établissements québécois, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada, statistiques ou données sur la santé. La collecte de cette information a servi à documenter des aspects des dimensions socioculturelle, populationnelle, organisationnelle et économique.

Lois, règlements, normes, programmes, plans d'action, répertoires, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada

Type de revue de la littérature

Revue narrative¹⁷ de la littérature.

Sources de données et stratégie de collecte

Une recherche manuelle a été effectuée par un professionnel scientifique qui a consulté les sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, de regroupements, de communautés de praticiens ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine des travaux ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec. Les outils cliniques élaborés par des établissements de santé au Québec et disponibles sur Internet sont aussi recensés, le cas échéant.

Pour les aspects professionnels, les lois professionnelles sont consultées par le biais du site Web de Légis Québec¹⁸. Les normes, règlements et guides d'exercice sur la formation continue des médecins, infirmières et pharmaciens, ainsi que la télémédecine ou tout autre thème jugé pertinent aux travaux ont été repérés par le biais des sites Web des ordres professionnels ou du ministère de la Santé et des Services sociaux.

La disponibilité et le statut des médicaments au Canada ont été vérifiés via le site Web de Santé Canada. De même, les *Listes des médicaments* et les critères de remboursement des médicaments du régime général d'assurance médicaments du Québec ainsi que la codification de certains médicaments d'exception ont aussi été consultés. Les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont également été examinées, et ce, par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, par l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS). Le registre [MedEffet](#) Canada de Santé Canada a aussi été consulté.

¹⁷ Selon la définition de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), une revue narrative se définit comme étant une revue qui a pour objectif de « *présenter un état de connaissances, une synthèse, une information de base ou une vue d'ensemble de la littérature scientifique publiée sur un sujet spécifique* » [INSPQ, 2021].

¹⁸ <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9,%20r.%2017/>.

De même, les [données de surveillance](#) des maladies infectieuses suivies par l'INSPQ et l'ASPC ont aussi été examinées, tout comme le protocole d'immunisation du Québec, pour rechercher les recommandations sur les doses de rappel pour différentes populations. Les publications du [Programme de gestion thérapeutique des médicaments](#) (PGTM) ont aussi été consultées.

Enfin, pour déterminer les critères de priorisation concernant l'accès aux services spécialisés en lien avec le thème des travaux, de même que les alertes cliniques qui demandent de diriger la personne vers l'urgence, les formulaires normalisés du MSSS pour les [centres de répartition des demandes de services](#) (CRDS) ont été consultés.

Extraction

À l'exception de l'information relative aux critères de remboursement ou de celle tirée des monographies, aucune extraction dans un tableau n'a été effectuée pour les autres aspects documentés qui ont servi à contextualiser l'information ou les recommandations tirées des documents retenus aux fins d'analyse. L'extraction a été faite par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis. Les extractions n'ont pas été vérifiées par un deuxième professionnel, mais les membres du comité consultatif ont indirectement participé à cette validation en commentant les constats et repères cliniques ciblés.

Analyse et synthèse

Une analyse des renseignements pertinents relatifs aux éléments contextuels à documenter a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes sources d'information. Les éléments contextuels pertinents aux travaux ont ensuite été synthétisés de façon narrative par un professionnel scientifique, puis vérifiés par une deuxième personne.

Données clinico-administratives

Aucune recension des données clinico-administratives n'a été réalisée dans le cadre de ce projet qui a commencé au printemps 2023, puisque les travaux visaient principalement à soutenir la pratique clinique des professionnels de la santé dans le diagnostic et le traitement de la COVID-19 et qu'aucune recommandation à l'attention des décideurs n'était anticipée.

Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies lors de consultations

Différentes perspectives sont recueillies dans le cadre d'un projet de guides et normes. Cette collecte permet de compléter les autres sources de données pour mieux répondre aux questions d'évaluation, puis d'apprécier différents aspects des dimensions socioculturelle, populationnelle, organisationnelle et économique importants pour le jugement de valeur. Ces échanges permettent notamment de comparer l'information recensée dans la littérature à celle issue de la pratique clinique québécoise. Le nom des personnes consultées se trouve dans les pages liminaires du rapport associé aux travaux.

Stratégie de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité de l'information recueillie

Comité consultatif

Afin de documenter la perspective des cliniciens et de préciser les enjeux cliniques, professionnels et organisationnels en lien avec le thème des travaux, un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet. Il est composé de professionnels de la santé et de chercheurs, qui détiennent différentes spécialités et expertises et qui exercent dans la thématique des travaux. Le comité consultatif a pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité des recommandations formulées et des livrables, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

La rencontre a été enregistrée avec l'accord des participants. Le compte rendu a été rédigé par un professionnel scientifique. Ce document indique la date, le lieu, un résumé des échanges et les précisions sur le suivi à effectuer. Le compte rendu a été validé par les membres de l'équipe de projet présents à la rencontre. Ce document a été consigné dans un espace de travail commun.

Pour ces travaux, la perspective d'experts et de spécialistes qui ont collaboré avec l'INESSS durant les trois années de la pandémie (mars 2020 à mars 2023) a aussi été considérée.

Comité de suivi

Pour ces travaux, aucun comité de suivi n'a été mis en place, et ce, en cohérence avec les travaux antérieurs de l'INESSS menés sur les traitements pharmacologiques de la COVID-19.

Consultation de patients (patients partenaires, associations de patients)

La nature du présent projet ainsi que l'absence de controverse scientifique et de grands enjeux éthiques justifient qu'il n'y est pas eu de consultation auprès de patients dans le cadre de ce projet.

Analyse et synthèse

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des comptes rendus ou de la compilation des réponses au sondage numérique par un professionnel scientifique selon des thèmes liés aux questions d'évaluation. Une portion de l'information extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des cliniciens dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer l'information tirée des différentes perspectives recueillies. Une deuxième personne s'est assurée de la justesse des propos rapportés.

Méthodes d'analyse pharmacoéconomique et d'impact budgétaire

Aucune analyse pharmacoéconomique et d'impact budgétaire n'a été effectuée, puisque les travaux visaient principalement à soutenir la pratique clinique des professionnels de la santé pour établir le diagnostic, le traitement et le suivi de la COVID-19. Néanmoins, les coûts unitaires de certains traitements ont été documentés à partir des évaluations à des fins de remboursement, lorsque disponibles.

Processus et méthode d'élaboration des recommandations et du contenu de l'outil clinique

Les recommandations ont été élaborées en collaboration avec le comité consultatif. Pour chacune des questions d'évaluation, l'ensemble de l'information recueillie a été colligé en fonction des principales étapes du cheminement clinique. Pour élaborer les propositions de recommandations cliniques et de l'outil clinique¹⁹, l'ensemble de la preuve a été analysé en considérant les dimensions populationnelle, clinique, organisationnelle, puis des aspects économiques et socioculturels, en tenant compte des données scientifiques découlant des revues rapides sur l'efficacité et l'innocuité réalisées antérieurement par l'INESSS entre 2020 et 2024, de l'information clinique ou des recommandations de bonnes pratiques cliniques, des données et éléments contextuels et des perspectives des parties prenantes. Les propositions de recommandations préliminaires ont été élaborées à partir des critères présentés ci-dessous ([Tableau I-3](#)). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le temps du verbe au niveau de confiance que les

¹⁹ Le singulier est employé pour alléger le texte, mais plusieurs outils cliniques peuvent être réalisés dans un même projet.

avantages liés à l'adoption d'une recommandation excèdent les inconvénients, ainsi que le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Les membres du comité consultatif ont d'abord été invités à échanger, dans un processus itératif informel, sur l'ensemble de la preuve, et à réagir sur les propositions préliminaires formulées par l'équipe de projet et destinées ultimement à l'élaboration de l'outil clinique. À cette étape, ils ont été invités à considérer la qualité de la preuve scientifique, si pertinent, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers, puis à examiner les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité ainsi que les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources afin d'en venir à une décision relative à chacune des propositions. Les principaux constats découlant de ces consultations ont été compilés et analysés. Le contenu a été retenu après l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

Dans un deuxième temps, les membres du comité consultatif se sont prononcés sur les documents finaux, par courriel. L'approbation définitive des recommandations, contenue dans l'outil clinique, a été considérée comme unanime lorsque 100 % des participants étaient en accord, majoritaire lorsqu'au moins 80 % des participants étaient favorables et elles ont été considérées comme un avis partagé lorsque 51 % à 79 % des membres étaient en accord. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

À la suite des rencontres, le rapport et l'outil clinique élaborés par l'équipe de projet ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires et les informer de l'issue des recommandations cliniques à la suite du processus itératif. Les documents ont ensuite été soumis à un processus de validation externe. Lorsque des changements au contenu ont été proposés en cours de validation, les membres du comité consultatif ont été consultés par courriel, ou en présentiel selon la nature et la portée des commentaires reçus, afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les recommandations.

Tableau I-3 Formulation des recommandations

NIVEAU DE CONSENSUS BASÉ SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision : ✓ est associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.	■ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en employant le verbe « devoir », ou le verbe à l'infinitif.
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé : ✓ que, pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse; et ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité).	■ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	La recommandation est formulée comme une instruction directe, en employant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action, ou en employant un verbe d'action directif à l'infinitif (p. ex. prescrire, recourir, mesurer, administrer, discuter, demander).
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients, ou l'inverse ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité), ✓ d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins coûteux, sont disponibles et peuvent être considérés.	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel.	La recommandation est formulée comme une instruction directe; en employant le verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, ou en employant un verbe d'action subjectif (p. ex. proposer, envisager, considérer, offrir, suggérer)
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ Sans données probantes, les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants; ou à certains choix décisionnels.	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel.	Le verbe « considérer/envisager au cas par cas » est employé.

Validation par les pairs

Trois lecteurs externes ont été invités à évaluer la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des travaux. Ils ont été choisis selon leur expertise, leur milieu de pratique et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec. Ces personnes ont été conviées à formuler des commentaires sur une version préliminaire du rapport guides et normes et sur l'outil clinique. Bien qu'ils aient révisé l'ensemble du contenu présenté dans les documents, les lecteurs externes n'ont pas révisé et approuvé les versions finales.

De plus, afin d'assurer la qualité globale de l'outil clinique, la clarté et la complétude de l'information présentée ainsi que l'applicabilité des recommandations, plusieurs futurs utilisateurs potentiels de différentes régions du Québec ont été sollicités pour répondre à un sondage en ligne afin de recueillir leurs commentaires sur une version préliminaire de l'outil clinique. Les sections de l'outil qu'ils considèrent comme étant les plus utiles à leur pratique, de même que les situations, ou les contextes, où ils croient que la consultation de l'outil à une valeur ajoutée (p. ex. formation, contexte réel de soins et services, prise en charge de populations particulières) faisaient également partie des aspects abordés. Les futurs utilisateurs n'ont pas validé la version définitive de l'outil.

Les commentaires des lecteurs externes ainsi que ceux des futurs utilisateurs ont été analysés par l'équipe de projet, reproduits dans des tableaux récapitulatifs et consignés dans un espace de travail commun. Considérant la nature des commentaires et la valeur ajoutée de cette perspective clinique nouvellement recueillie, le rapport guides et normes a été ajusté en conséquence.

Les noms et affiliations des lecteurs externes et des futurs utilisateurs sont présentés dans les pages liminaires du rapport.

Confidentialité et aspects éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants.

Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux, à l'exception des informateurs clés, a été invité à prendre connaissance du code d'éthique de l'Institut et s'est engagé à le respecter.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer, à l'exception des informateurs clés qui ont été interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, a déclaré les intérêts ou rôles d'ordre personnel, professionnel ou institutionnel susceptibles de la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts ou de rôles, comme définis dans la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles et les modalités de gestion qui ont été mises en place ont été divulgués publiquement dans les pages liminaires de l'avis, par souci de transparence.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

