

Traitements contre la COVID-19

Orientations évolutives

3 mars 2022



Organisation
mondiale de la Santé



Contacts

Réseau OMS pour l'évaluation clinique des maladies émergentes et l'action

EDCARN@who.int

L'OMS continue à suivre de près la situation et reste attentive à tout changement susceptible d'avoir une incidence sur ces orientations provisoires. Si certains facteurs devaient évoluer, l'OMS publierait une nouvelle mise à jour. Dans le cas contraire, ces orientations provisoires arriveront à échéance deux ans après leur date de publication.

© Organisation mondiale de la Santé 2022. Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.2

Sections

1	Résumé des lignes directrices	4
2	Abréviations	6
3	Introduction	8
4	Pourquoi cette mise à jour et quelles sont les évolutions à venir ?	9
5	Comprendre les définitions du degré de gravité de l'OMS et les appliquer	10
6	Recommandations relatives aux traitements	11
6.1	Molnupiravir (publié le 3 mars 2022).....	11
6.1.1	Mécanisme d'action.....	16
6.2	Inhibiteurs de Janus kinases (publié le 14 janvier 2022)	18
6.2.1	Mécanisme d'action.....	27
6.3	Sotrovimab (publié le 14 janvier 2022)	28
6.3.1	Mécanisme d'action	33
6.4	Plasma de convalescent (publié le 7 décembre 2021)	34
6.4.1	Mécanisme d'action.....	41
6.5	Association casirivimab/imdévimab (anticorps monoclonaux neutralisants) (publié le 24 septembre 2021)	42
6.5.1	Mécanisme d'action	52
6.6	Antagonistes de l'IL-6 (publié le 6 juillet 2021).....	53
6.6.1	Mécanisme d'action.....	60
6.7	Ivermectine (publié le 31 mars 2021).....	61
6.7.1	Mécanisme d'action	66
6.8	Hydroxychloroquine (publié le 17 décembre 2020).....	67
6.9	Lopinavir/ritonavir (publié le 17 décembre 2020).....	72
6.10	Remdésivir (publié le 20 novembre 2020)	76
6.10.1	Mécanisme d'action	80
6.11	Administration de corticostéroïdes systémiques (publié le 2 septembre 2020)	81
7	Méthodes : comment ces orientations ont-elles été élaborées ?	91
8	Comment utiliser ces orientations ?	95
9	Incertitudes, nouvelles données probantes et recherches futures	97
10	Auteurs, contributions et remerciements.....	100
	Références bibliographiques	104

1 Résumé des lignes directrices

Info-capsule

Question clinique : quel rôle les médicaments jouent-ils dans le traitement des patients atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) ?

Contexte : la base de données probantes sur les traitements contre la COVID-19 évolue et de nombreux essais contrôlés randomisés (ECR) se sont achevés récemment ; d'autres sont en cours. Cette mise à jour apporte une nouvelle recommandation concernant l'utilisation du molnupiravir chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19, sur la base des données de six ECR menés auprès de 4796 patients.

Nouvelles recommandations : le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) propose d'administrer du molnupiravir aux patients présentant une forme bénigne de la maladie qui sont les plus à risque d'hospitalisation tout en mettant en œuvre des stratégies d'atténuation des risques afin de réduire les effets néfastes potentiels. Aucune recommandation n'a été émise pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie en raison de l'absence de données sur le molnupiravir dans cette population.

Les recommandations relatives à l'association casirivimab/imdévimab ont été actualisées à la suite de l'apparition du variant Omicron. De nouvelles données précliniques ont mis en évidence le manque d'efficacité de l'association casirivimab/imdévimab contre le variant Omicron BA1 (voir la section « Mécanisme d'action ») et une baisse de l'activité de neutralisation du sotrovimab contre le variant Omicron BA2 (voir la section « Mécanisme d'action »). La section 4 présente les médicaments en cours d'examen.

Comprendre les nouvelles recommandations : lorsqu'il est passé des données factuelles aux recommandations, le GDG a tenu compte d'un ensemble de données évaluant les effets bénéfiques et néfastes relatifs, les valeurs et préférences ainsi que les questions de faisabilité. Le GDG a constaté que le molnupiravir réduit le risque d'hospitalisation et la durée des symptômes chez les patients présentant une forme bénigne de la maladie, mais qu'il pourrait n'avoir que peu ou pas d'effet sur la mortalité. L'effet sur le recours nécessaire à la ventilation mécanique invasive était incertain. Le GDG a en outre reconnu que seuls les patients les plus à risque d'hospitalisation étaient susceptibles de tirer des effets bénéfiques importants du molnupiravir et souhaiteraient recevoir ce médicament. Cela est particulièrement vrai étant donné le risque d'effets néfastes associés au molnupiravir. En effet, les études *in vitro* sur cellules humaines ont mis en évidence un risque théorique d'affection maligne avec ce médicament. Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun signe de toxicité génétique, mais des études de suivi sur le long terme ou des études cliniques font défaut. Il existe en outre un risque théorique que le molnupiravir induise une résistance aux médicaments chez le virus et/ou qu'il augmente la diversité génétique au sein des séquences génomiques virales, favorisant ainsi l'émergence de nouveaux variants.

La recommandation conditionnelle pour l'administration du molnupiravir en cas de maladie bénigne reconnaît la difficulté à identifier avec précision les patients les plus à risque d'hospitalisation, le manque de disponibilité du médicament et l'incertitude quant à son efficacité contre les variants émergents. Faute de données concernant les formes grave et critique de la COVID-19, il a été impossible au GDG de formuler des recommandations pour ces catégories de risques particulières.

Actualisations des recommandations précédentes :

- Les recommandations conditionnelles sur l'association casirivimab/imdévimab à la fois chez les patients présentant une forme bénigne (pour ceux les plus à risque d'hospitalisation) et chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (et dont le statut est séronégatif) se limitent désormais aux cas pour lesquels un génotypage viral obtenu rapidement confirme l'infection par un variant sensible du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) (tel que le variant Delta). Cette modification fait suite aux données précliniques mettant en évidence un manque d'efficacité de l'association casirivimab/imdévimab contre le variant Omicron BA1.
- De nouvelles données d'essai, intégrées dans l'examen continu des données factuelles par le GDG, devraient conduire à une mise à jour de la recommandation conditionnelle précédente contre l'utilisation du remdésivir chez les patients atteints de la COVID-19 dans la prochaine version des présentes orientations.

Recommandations précédentes :

Recommandé chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 :

- une [recommandation forte](#) pour l'administration de corticostéroïdes systémiques ;
- une [recommandation forte](#) pour l'administration d'antagonistes de l'interleukine-6 (IL-6) (tocilizumab ou sarilumab) en association avec des corticostéroïdes ;
- une [recommandation forte](#) pour l'administration de baricitinib en remplacement des antagonistes de l'IL-6 en association avec les corticostéroïdes.

Recommandé chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 :

- une [recommandation conditionnelle](#) pour l'administration de sotrovimab, réservée aux patients les plus à risque d'hospitalisation.

Déconseillé chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 :

- une [recommandation conditionnelle](#) contre l'administration de corticostéroïdes systémiques ;
- une [recommandation forte](#) contre l'administration de plasma de convalescent.

Déconseillé chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 :

- une [recommandation](#) contre l'administration de plasma de convalescent, sauf si elle est effectuée dans le cadre d'un essai clinique ;
- une [recommandation conditionnelle](#) contre l'administration de ruxolitinib et de tofacitinib.

Déconseillé, quelle que soit la gravité de la COVID-19 :

- une [recommandation forte](#) contre l'administration d'hydroxychloroquine ;
- une [recommandation forte](#) contre l'administration de lopinavir/ritonavir ;
- une [recommandation](#) contre l'administration d'ivermectine, sauf si cette administration est effectuée dans le cadre d'un essai clinique.

À propos de ces lignes directrices : les présentes orientations évolutives de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) incorporent une nouvelle recommandation concernant le molnupiravir chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 et mettent à jour les recommandations existantes. Le GDG évalue un médicament dès lors que l'OMS estime que les éléments d'appréciation sont suffisants pour formuler une recommandation. Bien que le GDG adopte le point de vue du patient lorsqu'il élabore des recommandations, il prend également en considération les implications sur le plan des ressources, l'acceptabilité, la faisabilité, l'équité et les droits humains. Les présentes lignes directrices sont élaborées en conformité avec des normes et des méthodes permettant d'en garantir la fiabilité. Elles sont étayées par des revues systématiques évolutives et par des méta-analyses en réseau (1)(2)(3).

Mises à jour et accès : il s'agit de la neuvième mise à jour des orientations évolutives. Elle remplace les versions précédentes (2 septembre 2020, 20 novembre 2020, 17 décembre 2020, 31 mars 2021, 6 juillet 2021, 24 septembre 2021, 7 décembre 2021 et 14 janvier 2022). Les présentes orientations et leurs versions précédentes sont disponibles sur le [site Web de l'OMS](#) (4), le [BMJ](#) (5) et MAGICapp (en ligne, mais également au format PDF pour les lecteurs disposant d'un accès limité à l'Internet). Les orientations évolutives sont rédigées, diffusées et actualisées sur une plateforme en ligne (MAGICapp) dans un format convivial et une structure facile à suivre qui permet la mise à jour dynamique des données probantes et des recommandations, en mettant l'accent sur les faits nouveaux tout en conservant les recommandations existantes actualisées.

Ces orientations évolutives de l'OMS relatives aux traitements contre la COVID-19 sont liées aux lignes directrices plus complètes concernant la [prise en charge clinique de la COVID-19](#) (6). Le [site Web de l'OMS](#) (7) et le [BMJ](#) (8) publient en outre des lignes directrices distinctes, étayées par une méta-analyse en réseau évolutive (9), relatives à l'utilisation des médicaments pour prévenir (plutôt que traiter) la COVID-19.

2 Abréviations

ALAT	alanine aminotransférase
ARN	acide ribonucléique
C _{max}	concentration maximale
COVID-19	maladie à coronavirus 2019
CV%	coefficient de variation
DFGe	débit de filtration glomérulaire estimé
DI	déclaration d'intérêts
DM	différence moyenne
EC	concentration efficace
ECA2	enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ECR	essai contrôlé randomisé
EIG	événement indésirable grave
EUA	autorisation d'utilisation d'urgence
FDA	Administration des États-Unis chargée des aliments et des médicaments (États-Unis)
GDG	groupe d'élaboration des lignes directrices
GRADE	Classification de l'analyse, de l'élaboration et de l'évaluation des recommandations (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
IC	intervalle de confiance
IFN- γ	interféron gamma
IgG	immunoglobuline G
IL	interleukine
IL-6	interleukine-6
IV	intraveineux
JAK	Janus kinase
MAGIC	Magic Evidence Ecosystem Foundation
MAP	méta-analyse prospective
NHC	B-D-N4-hydroxycytidine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OR	odds ratio
PICO	population, intervention, comparaison, résultat
PRFI	pays à revenu faible ou intermédiaire
RdRp	ARN polymérase-ARN dépendante
RR	risque relatif/rapport de risques
SAGE	Groupe stratégique consultatif d'experts

SARS-CoV-2	coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aiguë
TAAN	test d'amplification des acides nucléiques
TACO	surcharge circulatoire associée à la transfusion
TDR-Ag	test de diagnostic rapide antigénique
TNFb	facteur de nécrose tumorale bêta
TRALI	œdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel
TYK2	tyrosine kinase 2
USI	unité de soins intensifs
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

3 Introduction

Info-capsule

Plus de 418 millions de cas confirmés de COVID-19 avaient été comptabilisés au 20 février 2022 (10). La pandémie a fait jusqu'à présent environ 5,8 millions de morts (10). Dans plusieurs pays à revenu élevé, la vaccination a un impact notable sur le nombre de cas et les hospitalisations, mais le manque d'accès aux vaccins à l'échelle mondiale signifie que de nombreuses populations restent vulnérables (10)(11). Même chez les personnes vaccinées, la durée de protection et le degré d'efficacité des vaccins actuels — comme l'efficacité des traitements existants de la COVID-19 — contre les variants émergents du SARS-CoV-2 restent incertains.

Dans l'ensemble, des traitements plus efficaces contre la COVID-19 sont encore nécessaires. La pandémie de COVID-19 — et l'explosion tant de la recherche que des informations fausses — a mis en évidence la nécessité de disposer d'orientations évolutives fiables, accessibles et régulièrement mises à jour qui permettent de mettre en contexte les nouveaux résultats et de formuler des recommandations claires pour la pratique clinique (12).

Ces orientations évolutives s'appuient sur les nouvelles données des essais contrôlés randomisés sur les traitements médicamenteux existants et nouveaux contre la COVID-19. Plus de 5000 essais portant sur les interventions contre la COVID-19 ont été enregistrés ou sont en cours de réalisation (voir les nouvelles données probantes dans la section 9) (13). Parmi ceux-ci figurent de vastes essais de plateforme menés à l'échelle nationale et internationale (p. ex. RECOVERY, SOLIDARITY [OMS], REMAPCAP et ACTIV), qui portent sur un très grand nombre de patients dans de nombreux pays, selon une approche pragmatique et adaptative (14)(15)(16)(17). Une vue d'ensemble des essais enregistrés est disponible auprès de l'Observatoire des données sur les maladies infectieuses, dans le registre des revues systématiques évolutives des essais cliniques sur la COVID-19 (13), et sur le [site Web de l'OMS](#).

Plusieurs méta-analyses en réseau évolutives exploitées pour rédiger les présentes orientations tiennent compte de données d'essai récentes et permettent une analyse comparative de l'efficacité de divers traitements contre la COVID-19. Pour guider ces orientations évolutives, nous nous sommes également appuyés sur des données pertinentes supplémentaires sur la sécurité, le pronostic et les valeurs et préférences des patients en rapport avec les traitements contre la COVID-19. Une revue systématique évolutive, récemment mise à jour, de 232 modèles de prédiction du risque associé à la COVID-19 n'a permis d'identifier aucun outil de prédiction crédible et applicable susceptible de servir de base aux recommandations dans cette neuvième version des orientations (18).

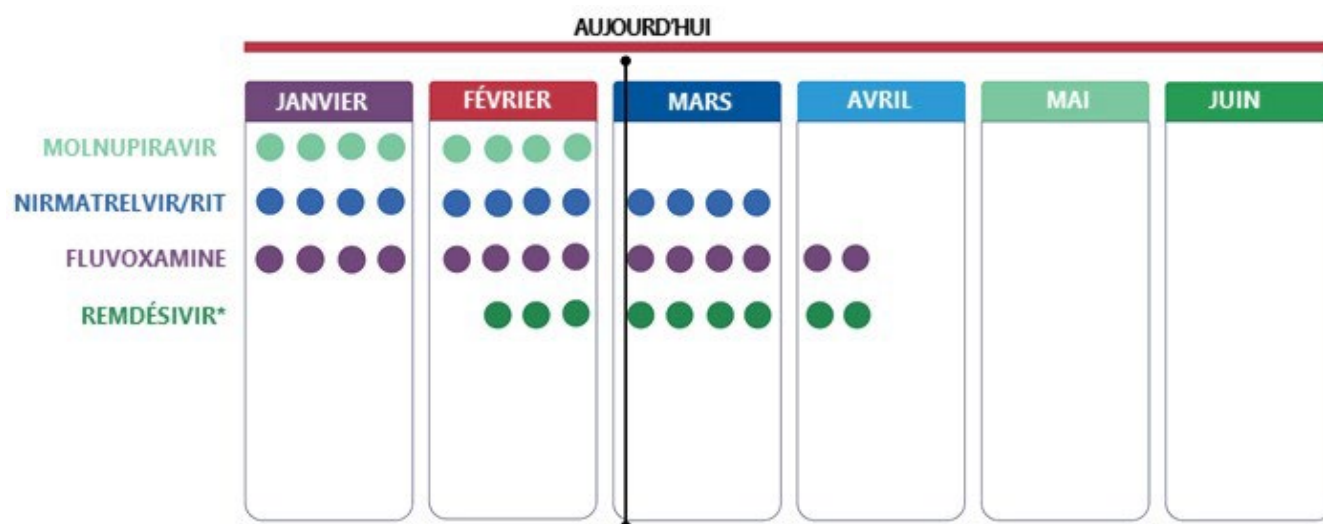
Toutefois, les données existantes et l'évolution des données mettent en évidence les incertitudes qui persistent sur les effets des traitements pour tous les résultats importants pour les patients. Il est également nécessaire d'obtenir des données plus fiables sur le pronostic et sur les valeurs et les préférences des patients atteints de la COVID-19. De plus, cette évolution rapide des données probantes appelle une interprétation fiable et l'élaboration rapide de lignes directrices en matière de pratique clinique nécessaires pour informer les cliniciens et les décideurs en matière de santé.

4 Pourquoi cette mise à jour et quelles sont les évolutions à venir ?

Cette neuvième version des orientations évolutives de l'OMS porte sur l'administration de molnupiravir aux patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19. Elle fait suite à la publication des données de six essais contrôlés randomisés, qui ont été exploitées dans le cadre d'une mise à jour de la méta-analyse en réseau évolutive sur les traitements médicamenteux de la COVID-19 (2). Elle inclut en outre des recommandations actualisées sur l'association casirivimab/îmdévîmab, à la suite de l'émergence du variant Omicron BA1, et un examen continu des données factuelles sur le remdésivir par le groupe d'élaboration des lignes directrices, avec une mise à jour anticipée de la recommandation dans la prochaine version des présentes orientations.

La Figure 1 répertorie d'autres traitements en cours d'évaluation pris en compte dans ces orientations évolutives de l'OMS, également présentés sur le [portail de l'OMS](#) (4). Chaque point représente une période d'une semaine. Afin de décider des traitements à inclure, l'OMS tient compte de plusieurs facteurs, notamment la quantité de données disponibles pour éclairer les recommandations, et formule un avis sur la nécessité éventuelle d'éléments d'appréciation supplémentaires et sur les délais dans lesquels ils peuvent être attendus. L'OMS dispose d'un comité d'orientation permanent (voir section 10) qui évalue les possibilités de nouvelles recommandations médicamenteuses et actualise les recommandations existantes.

Fig. 1. Traitements contre la COVID-19 en cours d'évaluation



5 Comprendre les définitions du degré de gravité de l'OMS et les appliquer

Info-capsule

Les présentes orientations s'appliquent à tous les patients atteints de la COVID-19. Les recommandations peuvent varier selon la gravité de la COVID-19, définie d'après les critères de gravité de l'OMS (voir ci-dessous) (6). Ces définitions ne prennent pas en compte l'accès aux soins de santé pour définir les sous-groupes de patients.

Définitions du degré de gravité de la COVID-19 selon l'OMS

- **Forme critique de la COVID-19** : définie par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un état septique, un choc septique ou d'autres problèmes de santé nécessitant normalement des soins vitaux, comme la mise sous ventilation mécanique (invasive ou non) ou l'administration de vasopresseurs.
- **Forme grave de la COVID-19** : définie par n'importe laquelle des catégories suivantes :
 - saturation en oxygène <90 % de l'air ambiant ;
 - signes de pneumonie ;
 - signes de détresse respiratoire grave (chez l'adulte, utilisation des muscles accessoires, incapacité à former une phrase complète, fréquence respiratoire >30 respirations par minute et, chez l'enfant, tirage sous-costal très important, geignement expiratoire, cyanose centrale ou tout autre signe général inquiétant, notamment incapacité de téter ou de boire, léthargie, convulsions ou baisse du niveau de conscience).
- **Forme bénigne de la COVID-19** : définie comme l'absence de tout signe de forme grave ou critique de la COVID-19.

Avertissement : le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a observé que le seuil de saturation en oxygène de 90 %, établi pour définir une forme grave de la COVID-19, est arbitraire et doit être interprété avec précaution pour définir le degré de gravité de la maladie. Par exemple, les cliniciens doivent s'en remettre à leur jugement pour déterminer si une saturation en oxygène basse est un signe de gravité ou une caractéristique normale pour un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, les cliniciens peuvent interpréter une saturation comprise entre 90 et 94 % en air ambiant comme anormale chez le patient dont les poumons sont normaux et comme un signe précoce de gravité chez un patient dont l'état clinique se dégrade. De manière générale, en cas de doute, le GDG suggère d'appliquer le principe de précaution en considérant qu'il s'agit d'une forme grave de la maladie.

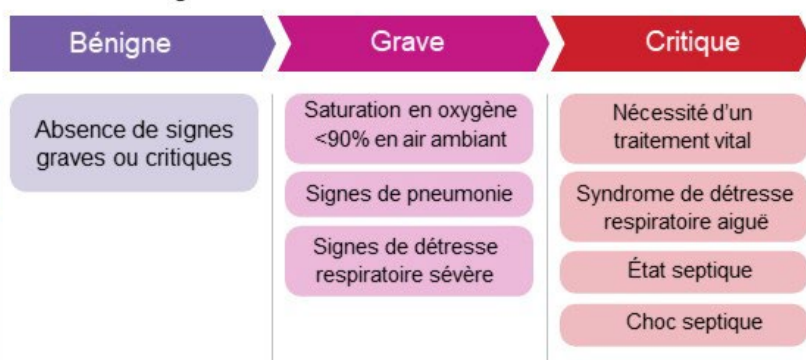
L'**infographie** illustre ces trois formes de gravité de la COVID-19 et les caractéristiques essentielles à prendre en compte dans la pratique.

Population

Cette recommandation ne s'applique qu'aux personnes présentant les caractéristiques suivantes:



Formes de gravité de la maladie



Infographie coproduite par la revue BMJ et la fondation MAGIC. Will Stahl-Timmins (voir les [recommandations rapides de la revue BMJ](#)).

6 Recommandations relatives aux traitements

6.1 Molnupiravir (publié le 3 mars 2022)

Chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 (à l'exception des femmes enceintes ou allaitantes et des enfants)

Nouveau

Recommandation conditionnelle

Nouveau

Nous suggérons un traitement par le molnupiravir, applicable aux patients les plus à risque d'hospitalisation (*recommandation conditionnelle en faveur de l'administration*).

- *Faute d'outils crédibles permettant de prédire le risque d'hospitalisation chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2, les caractéristiques habituellement retenues pour les personnes les plus à risque incluent l'absence de vaccination contre la COVID-19, l'âge, l'immunosuppression et/ou les maladies chroniques (p. ex. diabète sucré).*
- *L'effet bénéfique absolu est négligeable, sauf chez les patients les plus à risque d'hospitalisation, auxquels l'intervention devrait être réservée et administrée tôt au cours de la maladie.*
- *Le groupe a identifié un risque d'hospitalisation pour COVID-19 inférieur à 10 % comme le seuil à partir duquel la plupart des personnes souhaiteraient recevoir le molnupiravir.*
- *Les effets néfastes à plus long terme du molnupiravir ne sont pas connus faute de données cliniques, que ce soit chez le patient en tant qu'individu ou dans la population. Ces effets incluent la génotoxicité, l'apparition d'une résistance et l'émergence de nouveaux variants (voir la section « Mécanisme d'action »).*
- *La recommandation conditionnelle reflète la préoccupation quant aux risques liés à une utilisation étendue du molnupiravir tant que des données complémentaires sur la sécurité ne sont pas disponibles.*
- *L'utilisation du molnupiravir doit être accompagnée de stratégies d'atténuation des risques, notamment éviter d'administrer le médicament aux jeunes adultes, mettre en place des programmes de pharmacovigilance actifs et surveiller les séquences de la polymérase virale et de la protéine Spike (voir la section « Justification »).*
- *D'autres traitements efficaces recommandés par l'OMS, présentant des profils de sécurité différents, notamment les anticorps monoclonaux neutralisants, tels que le sotrovimab, ou les antiviraux (en cours d'évaluation par l'OMS), pourraient être préférables s'ils sont disponibles.*

Informations pratiques

Voie d'administration, posologie et durée : un récapitulatif des questions pratiques aborde des considérations supplémentaires (consultable [ici](#)). Voici un résumé succinct des principaux points :

- La dose recommandée de molnupiravir est d'un comprimé de 800 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours, conformément au schéma thérapeutique évalué dans les essais de grande ampleur sur lesquels repose la recommandation.
- L'administration doit avoir lieu le plus tôt possible au cours de la maladie. Dans les études incluses, le molnupiravir a été administré dans les cinq jours qui ont suivi l'apparition de la maladie.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19, le molnupiravir réduit probablement le taux d'admission à l'hôpital et la durée des symptômes et pourrait réduire la mortalité. L'effet du molnupiravir sur le recours à la ventilation mécanique est très incertain. Le traitement n'augmente pas la probabilité d'effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux.

Néanmoins, compte tenu du manque de données cliniques, les effets néfastes à long terme potentiels du molnupiravir restent mal définis et sont source de préoccupation. Ils incluent l'apparition d'une résistance et l'effet associé au risque de mutagenèse induite par le molnupiravir. Ces réflexions (voir la section « Justification ») reposent sur le mécanisme d'action du molnupiravir et sur les données précliniques disponibles (voir la section « Mécanisme d'action »).

Le rapport bénéfices/risques est étroit, mais demeure en faveur du traitement pour le groupe le plus à risque, à condition que sa mise en œuvre s'accompagne d'autres stratégies d'atténuation des risques visant à éviter les effets néfastes aussi bien au niveau de l'individu que de la population (voir la section « Stratégies d'atténuation des risques »). Une monothérapie par le molnupiravir pourrait favoriser l'apparition d'une résistance aux médicaments, comme cela a été observé avec d'autres monothérapies antivirales (voir la section « Mécanisme d'action »).

Les effets bénéfiques absolus du molnupiravir sur les admissions à l'hôpital dépendent du pronostic. Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a défini un seuil de réduction absolue de 6 % du taux d'admission à l'hôpital comme un effet bénéfique important pour la plupart des patients. Le molnupiravir exercerait un tel effet bénéfique chez les patients les plus à risque d'hospitalisation (au-delà du risque de référence de 10 %), notamment les patients non vaccinés contre la COVID-19, les personnes

âgées ou les personnes présentant un déficit immunitaire et/ou une maladie chronique. La recommandation conditionnelle en faveur de l'utilisation du molnupiravir chez les patients les plus à risque tient compte de ce seuil (réduction de 60 hospitalisations pour 1000 patients) et d'un meilleur bénéfice absolu anticipé en matière de survie, qui n'a toutefois pas pu être quantifié faute de données. Les analyses de sous-groupes prévues n'ont pas pu être réalisées, aucune donnée de sous-groupe n'ayant été publiée ou fournie par les chercheurs.

Fiabilité des données probantes

La synthèse des données probantes est fondée sur six essais menés auprès de 4796 participants inclus dans la méta-analyse en réseau évolutive, dont l'étude MOVE-OUT (19).

La fiabilité des données probantes a été jugée modérée pour la baisse du taux d'hospitalisation (degré de fiabilité diminué en raison d'imprécisions importantes), faible pour le taux de mortalité (degré de fiabilité diminué en raison d'imprécisions importantes et du caractère indirect des données), modérée pour la durée des symptômes (degré de fiabilité diminué en raison d'un risque de biais élevé), très faible pour le recours à la ventilation mécanique (degré de fiabilité diminué en raison d'imprécisions extrêmement importantes et d'un risque de biais élevé) et élevée pour les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux.

Le caractère indirect des données est lié essentiellement au faible nombre d'outils de prédiction mis au point de façon empirique qui sont disponibles pour établir le risque d'hospitalisation des patients, justifiant la diminution du degré de fiabilité des données probantes par le GDG (22). Celui-ci a en outre estimé que les données présentaient un caractère indirect compte tenu de l'émergence possible de variants (dont Omicron) contre lesquels l'efficacité des anticorps monoclonaux actuellement disponibles pourrait être réduite.

Le GDG a décidé de ne pas diminuer le degré de fiabilité pour imprécision lorsque les faibles taux d'événements obtenus s'expliquaient par de très faibles risques de référence (p. ex. pour le taux de mortalité).

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), le GDG a estimé que la quasi-totalité des patients bien informés à faible risque d'hospitalisation refuserait le molnupiravir et que seuls les patients les plus à risque (p. ex. non vaccinés, âgés ou immunodéprimés) choisiraient de recevoir ce traitement.

En l'absence de données de recherche, le GDG avait affirmé, dans une précédente enquête (voir la recommandation relative à l'association casirivimab/imdévimab), que la plupart des patients présentant un risque d'hospitalisation supérieur à 10 %, et donc une réduction du risque absolu d'environ 6 %, choisiraient de recevoir le traitement, tandis que la plupart des patients présentant un risque inférieur le refuseraient. Une enquête comparable a été menée par le GDG pour cette recommandation ; le groupe a estimé que la plupart des patients considéreraient comme importante une réduction du risque absolu de décès de 3 pour 1000 (augmentation du nombre de personnes survivantes de 995 à 998 pour 1000 patients).

Ressources et autres considérations

Acceptabilité et faisabilité

Le molnupiravir ne sera probablement pas disponible pour toutes les personnes qui, si elles en avaient la possibilité, choisiraient de le recevoir. Cela conforte l'idée que le molnupiravir doit être réservé aux patients les plus à risque.

Les difficultés d'accès dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI), liées à des problèmes de coût et d'offre, sont source de préoccupation (20). La prise de décision partagée et la communication sur le rapport bénéfices/risques du molnupiravir pourraient également être plus difficiles dans les PRFI. Ainsi, les personnes désavantagées sur le plan socio-économique ont souvent un accès limité aux services, y compris aux tests de diagnostic et aux traitements, dans les cinq jours qui suivent l'apparition des symptômes, d'où un moindre accès aux interventions. L'administration de l'intervention aux seuls patients les plus à risque pourrait donc entraîner une exacerbation des inégalités en matière de santé. Il est important que les pays intègrent le parcours de soins COVID-19 dans les structures du système de santé susceptibles de fournir des soins aux patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 (à savoir, structures de soins primaires et de soins communautaires).

Les recommandations devraient inciter la mobilisation de tous les mécanismes possibles dans le but d'améliorer l'accès mondial à l'intervention. Pour illustrer ceci, le 17 décembre 2021, l'OMS a publié la 7^e invitation aux fabricants de traitements contre la COVID-19 à déposer un [appel à manifestation d'intérêt en vue de l'évaluation d'un produit](#) aux équipes de l'OMS chargées de la préqualification des médicaments, produits incluant le molnupiravir. Si cette évaluation établit qu'un produit et son/ses site(s) de fabrication (et d'utilisation clinique) satisfont les normes recommandées par l'OMS, ce produit sera inclus dans la liste des médicaments dont l'achat est jugé acceptable par les organisations du système des Nations Unies et d'autres organisations. Chaque pays peut formuler ses orientations en tenant compte des ressources disponibles et prioriser les options thérapeutiques en conséquence.

Accès aux produits de diagnostic du SARS-CoV-2 : cette recommandation soulignant que le traitement par molnupiravir doit être administré dans les cinq jours qui suivent l'apparition des symptômes, un meilleur accès aux tests de diagnostic et leur utilisation adéquate sont essentiels. Des tests de diagnostic de la COVID-19 fiables (y compris les tests d'amplification des acides nucléiques [TAAN] et les tests de diagnostic rapide antigéniques [TDR-Ag]) doivent donc être disponibles et utilisés dans les délais nécessaires pour améliorer l'accès aux médicaments, en particulier les médicaments ciblant les phases précoces de la maladie. Une utilisation appropriée des TDR-Ag par les individus et les professionnels formés peut favoriser un diagnostic précoce et un accès plus rapide aux soins cliniques, notamment dans les structures de soins de santé communautaires et primaires. Les programmes nationaux doivent optimiser leurs systèmes de test en fonction de l'épidémiologie, des objectifs de réponse, des ressources disponibles et des besoins des populations au niveau local.

Justification

La recommandation conditionnelle en faveur de l'utilisation du molnupiravir uniquement chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 les plus à risque d'hospitalisation repose à la fois sur les données probantes, les problèmes d'innocuité basés sur les données précliniques, les valeurs et préférences et la faisabilité. Les personnes les plus à risque incluent généralement les personnes non vaccinées, les personnes âgées ou celles qui présentent un déficit immunitaire et/ou une maladie chronique (p. ex. diabète).

Seule une minorité des patients les plus à risque sont susceptibles d'obtenir un effet bénéfique suffisant pour compenser les risques et les autres limites et inconvénients du traitement. Ceux-ci incluent le manque d'outils fiables pour identifier les patients à haut risque, la faible disponibilité du médicament et les problèmes d'innocuité récapitulés ci-dessous.

- Le GDG est préoccupé par le risque d'apparition d'une résistance lorsqu'un nouvel antiviral est utilisé en monothérapie (voir la section « Mécanisme d'action »). La rapidité à laquelle une résistance pourrait apparaître est très mal définie. En l'absence de données cliniques suffisantes, le GDG a conclu que des incertitudes importantes persistaient.
- Selon le GDG, il est peu probable que le médicament exerce une pression sélective favorisant l'émergence de nouveaux variants. Des incertitudes importantes demeurent faute de données cliniques suffisantes.
- Le molnupiravir est mutagène dans les cellules de mammifère *in vitro*, mais aucun signe de mutagénicité n'a été observé dans les modèles animaux ou chez l'homme. Le GDG a donc reconnu une incertitude concernant la génotoxicité à plus long terme et le risque d'affection maligne associés au molnupiravir.
- Des données ayant mis en évidence un impact sur l'épaisseur de la lame épiphysaire chez les rats, le molnupiravir ne doit pas être utilisé chez l'enfant. De même, le molnupiravir ayant entraîné une létalité et un effet tératogène embryofœtaux dans la descendance de femelles gravides, il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante.
- Le GDG a reconnu que la spermatogenèse pourrait également être particulièrement sensible aux effets mutagènes du molnupiravir, mais qu'il existait des incertitudes quant aux conséquences chez les enfants dont les pères recevaient du molnupiravir au moment de la conception ou en avaient reçu récemment.

Applicabilité

La possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants ainsi qu'aux femmes allaitantes ou enceintes est actuellement incertaine, les essais contrôlés randomisés (ECR) ayant été menés auprès d'une population adulte n'incluant aucune femme enceinte. Toutefois, le GDG a conclu que le molnupiravir ne devait pas être proposé aux enfants, aux femmes allaitantes ou aux femmes enceintes présentant une COVID-19. En outre, les hommes prévoyant de concevoir un enfant doivent être informés des risques d'effet génotoxique passager sur la production des spermatozoïdes (voir la section « Stratégies d'atténuation des risques »). Le risque à long terme inconnu de génotoxicité pourrait être plus important chez les patients jeunes que chez les patients plus âgés et justifie donc de ne pas utiliser ce médicament chez les jeunes adultes à faible risque.

Le GDG avait également des questionnements sur le maintien de l'efficacité du médicament contre les variants préoccupants émergents tels qu'Omicron. Bien qu'aucun mécanisme moléculaire ne laisse supposer une perte d'efficacité, le GDG a observé que l'augmentation de la charge virale plasmatique et de la gravité de la maladie associée pourraient influencer sur l'efficacité du molnupiravir. Ceci est une nouvelle source d'incertitude, les données actuellement disponibles n'incluant pas de patients infectés par les variants les plus récents, y compris Omicron (voir section 9).

Question clinique/PICO

Population : patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19**Intervention :** molnupiravir**Comparaison :** soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

La méta-analyse en réseau évolutive du molnupiravir était fondée sur six ECR ayant inclus 4827 patients atteints d'une forme bénigne de la maladie et traités en ambulatoire. L'équipe responsable de la méta-analyse a eu accès aux données de 4796 patients. Tous les ECR étaient enregistrés ; aucun n'avait été publié dans des revues à comité de lecture. Les études prises en compte n'ont pas recruté d'enfants ou de femmes enceintes. L'[annexe](#) récapitule les caractéristiques des études et l'évaluation des risques de biais, l'estimation des effets pour chaque résultat et les graphiques en forêt associés pour la comparaison du molnupiravir aux soins habituels.

Pour les patients présentant une forme bénigne de la COVID-19, le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus du molnupiravir par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt, ainsi que leur degré de fiabilité, sur la base de la méta-analyse en réseau évolutive (3).

Analyse de sous-groupes

Cinq analyses de sous-groupes prédéfinies ont été demandées par le GDG :

1. Âge : enfants (<19 ans) versus adultes (20-60 ans) versus personnes âgées (>60 ans).
2. Gravité de la maladie au moment de l'instauration du traitement : bénigne versus grave versus critique.
3. Durée des symptômes.
4. Statut sérologique (séropositifs versus séronégatifs).
5. Statut vaccinal (non vaccinés versus vaccinés).

Les études n'ont pas recruté d'enfants ni de patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie. Toutes les études ont recruté des personnes non vaccinées dont les symptômes remontaient à moins de cinq jours. Les données relatives au statut sérologique n'ont pas été communiquées.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Molnupiravir	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 0,06 (IC à 95 % : 0-0,4) D'après les données de 4796 participants à 6 études (contrôlées randomisées)	6 pour 1000	0 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions importantes et du caractère indirect des informations ¹	Le molnupiravir pourrait n'avoir que peu d'effet sur le taux de mortalité
Ventilation mécanique	Odds ratio 1 (IC à 95 % : 0,02-59,74) D'après les données de 1220 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	8 pour 1000	8 pour 1000	Très faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions extrêmement importantes ²	L'effet du molnupiravir sur le recours à la ventilation mécanique est très incertain
Admission à l'hôpital Risque dans les essais	Odds ratio 0,54 (IC à 95 % : 0,3-0,89) D'après les données de 4688 participants à 5 études (contrôlées randomisées)	35 pour 1000	19 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ³	Le molnupiravir réduit probablement le taux d'admission à l'hôpital
Admission à l'hôpital Patients à haut risque	Odds ratio 0,54 (IC à 95 % : 0,3-0,89) D'après les données de 4688 participants à 5 études (contrôlées randomisées)	60 pour 1000	33 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ⁴	Le molnupiravir réduit probablement le taux d'admission à l'hôpital

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Molnupiravir	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Admission à l'hôpital Patients à plus haut risque	Odds ratio 0,54 (IC à 95 % : 0,3-0,89) D'après les données de 4688 participants à 5 études (contrôlées randomisées)	100 pour 1000	57 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ⁵	Le molnupiravir réduit probablement le taux d'admission à l'hôpital
Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	D'après les données de 4796 participants à 6 études (contrôlées randomisées)	0 pour 1000	0 pour 1000	Élevée	Peu ou pas de différence pour les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux
Durée des symptômes	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 3078 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	9 (médiane)	5,6 (moyenne)	Modérée En raison d'un risque de biais élevé ⁶	Le molnupiravir réduit probablement la durée des symptômes
Affection maligne		Les études <i>in vitro</i> et animales laissent supposer un risque cancérigène		Très faible Aucune donnée de suivi à long terme chez l'être humain	L'effet du molnupiravir sur le cancer est incertain

- Caractère indirect : une bonne part des informations.** Le risque de référence dans la population globale est très faible, ce qui implique que tout impact sur le taux de mortalité sera minime. Certaines personnes, difficiles à identifier, présentent un risque de référence nettement supérieur. Chez ces patients, le molnupiravir pourrait avoir un impact important sur le taux de mortalité. **Imprécisions : importantes.** Seuls 11 événements ont été comptabilisés au total (10 dans les bras témoin et 1 dans les bras molnupiravir).
- Risque de biais : élevé.** Le seul essai rendant compte du recours à la ventilation mécanique n'a pas été réalisé en aveugle. **Imprécisions : extrêmement importantes.** Nombre très faible d'événements, d'où des intervalles de crédibilité très étendus qui incluent aussi bien les effets importants que les effets négligeables.
- Imprécisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité supérieur inclut un effet limité et négligeable sur l'hospitalisation (-4 pour 1000).
- Imprécisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité supérieur inclut un effet limité et négligeable sur l'hospitalisation (-4 pour 1000).
- Imprécisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité supérieur inclut un effet limité et négligeable sur l'hospitalisation (-4 pour 1000).
- Risque de biais : élevé.** Les trois essais présentaient un risque de biais élevé en raison des écarts par rapport à l'intervention prévue (absence d'allocation en aveugle). Un essai présentait un risque de biais élevé en raison d'une répartition aléatoire en aveugle inadéquate.

Stratégies d'atténuation des risques en réponse aux problèmes d'innocuité

Info-capsule	Nouveau
<p>Compte tenu des problèmes d'innocuité associés au molnupiravir (voir la section « Mécanisme d'action »), l'OMS admet que des stratégies d'atténuation des risques doivent être mises en place aussi bien au niveau du patient en tant qu'individu que de la population.</p> <p>La recommandation conditionnelle tient compte d'une telle stratégie, à savoir réserver l'intervention aux patients les plus à risque d'hospitalisation ou de décès. Les personnes les plus à risque incluent généralement les personnes âgées, atteintes d'un déficit immunitaire et/ou de maladies chroniques (p. ex. diabète) et non vaccinées contre la COVID-19. Pour de plus amples informations sur la vaccination contre la COVID-19, reportez-vous aux recommandations du Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'OMS.</p>	

Autres stratégies d'atténuation des risques :

- Les décisions relatives au traitement par le molnupiravir doivent reposer sur un modèle de prise de décision partagée, en veillant à ce que le clinicien soit bien informé des effets bénéfiques et néfastes potentiels du traitement et à ce qu'il soit capable de les exposer au patient pour permettre une décision éclairée. Voir la section « Informations pratiques ».
- Le molnupiravir ne doit être administré ni aux femmes enceintes ou aux allaitantes ni aux enfants. En cas de doute, un test de grossesse doit être réalisé avant l'instauration du traitement. Si le traitement est envisagé chez une femme en âge de procréer, des conseils sur la contraception pendant le traitement et les quatre jours qui suivent la dernière dose de molnupiravir doivent être prodigués.
- Les hommes prévoyant de concevoir un enfant doivent être informés des risques d'effet génotoxique passager sur la production des spermatozoïdes, et les hommes sexuellement actifs avec des femmes doivent être invités à utiliser une méthode de contraception pendant le traitement et pendant au moins trois mois après la dernière dose de molnupiravir (23).
- Le risque à long terme inconnu de génotoxicité pourrait être plus important chez les patients jeunes que chez les patients plus âgés et justifie donc de limiter l'utilisation de ce médicament chez les jeunes adultes à faible risque.
- Un suivi par séquençage actif du SARS-CoV-2 détecté dans les échantillons respiratoires cliniques (pouvant donc inclure de la polymérase et de la protéine Spike) doit être mis en place pour les patients recevant le traitement, y compris les personnes à plus haut risque (immunodéprimées).
- Pharmacovigilance : l'utilisation du molnupiravir doit être associée à un solide programme de pharmacovigilance active.

6.1.1 Mécanisme d'action

Le molnupiravir est un antiviral administré par voie orale, initialement conçu en tant que traitement antigrippal, mais qui n'a pas été autorisé. Ce médicament inhibe la réplication du SARS-CoV-2 avec une activité *in vitro* très proche de celle du remdésivir et a été réaffecté en tant qu'antiviral contre le SARS-CoV-2 tôt au cours de la phase de développement (24)(25).

Le molnupiravir est un précurseur de la B-D-N4-hydroxycytidine (NHC) administré par voie orale. Il s'agit d'un analogue nucléosidique, mais dont le mécanisme d'action entraîne une mutagenèse létale du virus. Il se démarque ainsi des autres analogues nucléosidiques antiviraux, tels que le remdésivir et ceux utilisés contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite C, qui agissent en bloquant l'élongation de la chaîne (26). La NHC est incorporée par l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) du SARS-CoV-2, à la place des nucléosides C ou U, dans l'acide ribonucléique (ARN) génomique ou sous-génomique pendant la copie du génome de la matrice d'ARN. Les ARN intégrant la NHC ainsi obtenus sont ensuite utilisés en tant que matrice pour produire à leur tour des ARN qui devraient être mutés et ne devraient donc pas former de virus fonctionnels (26)(27).

Le molnupiravir est administré par voie orale deux fois par jour, contrairement au remdésivir, qui est administré par perfusion intraveineuse une fois par jour. Chez les volontaires sains, une concentration maximale de 3600 ng/ml est obtenue pour le métabolite actif du molnupiravir (800 mg) (28). Cette concentration est supérieure à celle du remdésivir (2200 ng/ml) (29). Néanmoins, le métabolite actif du molnupiravir présente une demi-vie intracellulaire dans les lignées cellulaires humaines plus courte (3 h) que le métabolite actif du remdésivir (35 h) (28).

L'efficacité de fortes doses de molnupiravir (250 mg/kg deux fois par jour) a été démontrée chez les hamsters dorés syriens infectés par le SARS-CoV-2. Toutefois, les données de pharmacocinétique plasmatique chez l'animal n'ont pas été communiquées et n'ont donc pas pu être comparées à celles observées chez l'être humain (30). Des données sur l'activité antivirale ont également été obtenues, à de plus faibles doses, lors d'une étude menée sur des furets infectés par le SARS-CoV-2 (31). L'efficacité du molnupiravir en association avec le favipiravir chez les hamsters dorés syriens infectés était supérieure à celle de ces médicaments administrés en monothérapie (32).

Le molnupiravir conserve une activité contre les variants Alpha et Bêta *in vivo* (33) et contre les variants Delta et Omicron *in vitro* (34)(35). Aucune donnée démontrant l'activité contre les variants Delta ou Omicron *in vivo* n'est actuellement disponible et, bien que le mécanisme moléculaire ne laisse envisager aucune perte d'activité, une incertitude demeure quant à l'impact potentiel d'une vitesse de réplication ou de transmission plus élevée sur l'efficacité du médicament.

Apparition d'une résistance : l'apparition d'une résistance à certains nucléosides utilisés contre d'autres virus est variable, avec une apparition rapide ou plus lente selon les cas. On considère généralement que la barrière contre la résistance d'un médicament donné pour un virus donné augmente avec le nombre de mutations nécessaires. Les informations actuellement disponibles sont insuffisantes pour déterminer avec précision la barrière contre la résistance offerte par le molnupiravir pour le SARS-CoV-2. D'après les connaissances sur les autres antiviraux nucléosidiques (certains présentent une forte barrière contre la résistance et d'autres une faible barrière contre la résistance), le médicament exercera une pression sélective des mutations de résistance chez une personne, qui pourraient se propager dans la population.

La résistance apparaît en raison de la variabilité inhérente des séquences virales liée à la réplication du virus. Des variations apparues au hasard sont alors sélectionnées lorsqu'elles confèrent un avantage en matière de survie en présence du médicament. Ce phénomène est désigné comme la « pression sélective ». Lorsqu'un coût d'adaptation existe pour le virus, des mutations secondaires peuvent ensuite être sélectionnées pour restaurer l'adaptation du virus à l'hôte. L'incertitude concerne principalement la rapidité à laquelle une résistance apparaîtra plutôt que le risque d'apparition. Le risque de résistance pourrait être plus élevé chez les sujets immunodéprimés en raison d'une phase finale de réplication prolongée dans ce groupe. Une augmentation du risque de résistance est également possible en cas de mauvaise observance du traitement, le virus étant alors exposé à des concentrations sous-optimales du médicament. L'administration de médicaments en association ralentit l'apparition d'une résistance, car plus de mutations sont nécessaires pour conférer une résistance à plusieurs médicaments qu'à un seul. Les études animales ont également mis en évidence une plus grande efficacité des associations médicamenteuses. Le risque de résistance au niveau individuel dérive de l'échec thérapeutique lié à une efficacité insuffisante du médicament. La transmission d'une résistance, lorsqu'elle survient, peut entraîner une perte d'efficacité en population et les tentatives ultérieures d'association du médicament pourront alors se révéler inutiles en raison d'une situation de « monothérapie fonctionnelle » avec l'agent associé. Le manque de données empêche d'évaluer la barrière génétique à la résistance. Des données non cliniques et/ou cliniques, non disponibles actuellement pour le molnupiravir, sont donc nécessaires.

Émergence de nouveaux variants : il a été proposé que la mutagenèse aléatoire liée au mécanisme d'action du molnupiravir pourrait augmenter la diversité des séquences virales et accélérer ainsi l'émergence de nouveaux variants (36). Contrairement aux éléments pouvant expliquer l'apparition d'une résistance, il n'existe théoriquement aucune pression sélective du molnupiravir qui faciliterait l'émergence de nouveaux variants. Le molnupiravir ne pouvant remplacer que deux des quatre bases nucléotidiques du génome, la variation de séquence est plus faible que s'il était intégré à la place de n'importe quel nucléotide. Aucune preuve directe ne permet d'étayer ou de rejeter l'hypothèse d'émergence des variants et le risque est donc non quantifiable en l'état.

Il a été admis que le taux d'apparition d'une résistance et le risque de diversité supplémentaire dans le génome viral conduisant à l'émergence de nouveaux variants augmentent avec le nombre de patients recevant l'intervention.

Sécurité non clinique : le GDG a examiné les données publiques de sécurité non clinique sur le molnupiravir disponibles dans les documents de la réunion de l'Administration des États-Unis chargée des aliments et des médicaments (FDA) sur l'autorisation d'utilisation en urgence du molnupiravir (30 novembre 2021) (37). Les problèmes d'innocuité suivants ont été mis en lumière :

- Les données de toxicologie génétique ont montré que le molnupiravir est mutagène *in vitro*, mais aucun signe de mutagenicité n'a été observé dans les modèles animaux. Le GDG a reconnu des incertitudes dans les données disponibles et a conclu que, compte tenu des informations disponibles, il était impossible de conclure quant à la cancérogénicité du molnupiravir chez l'être humain.
- Une augmentation de l'épaisseur de la lame épiphysaire, associée à une réduction de la formation osseuse, a été observée chez les rats présentant une croissance rapide, mais pas chez les souris, les autres rats ou les chiens. Le GDG en a conclu que le molnupiravir ne doit pas être administré aux patients pédiatriques.
- Il faut souligner que de faibles concentrations de NHC (0,09 % de l'exposition maternelle) ont été détectées chez des rats âgés de 10 jours, ce qui laisse supposer que la NHC est présente dans le lait maternel. Le GDG a conclu que le molnupiravir ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.
- Les études de toxicologie du développement et de la reproduction ont mis en évidence une baisse du poids corporel fœtal chez les rats et les lapins, les fortes expositions étant en outre associées à une létalité embryofœtale et à un effet tératogène chez les rats. Le molnupiravir ne doit donc pas être administré pendant la grossesse.
- Aucune donnée n'était disponible concernant la spermatogenèse, qui pourrait être particulièrement sensible à l'effet d'un mutagène chez le mâle adulte. Il n'existe aucune donnée permettant d'en quantifier les conséquences pour les embryons ou fœtus conçus par des pères recevant ou ayant récemment reçu du molnupiravir.

6.2 Inhibiteurs de Janus kinases (publié le 14 janvier 2022)

Info-capsule

Les recommandations sur les inhibiteurs de Janus kinases (JAK), en particulier sur le baricitinib, le ruxolitinib et le tofacitinib, chez les patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19 ont été publiées le 14 janvier 2022 en tant que [huitième version](#) de ces orientations évolutives de l'OMS, ainsi que dans les [recommandations rapides](#) de la revue BMJ. Elles font suite à la mise à disposition des données de trois essais contrôlés randomisés (ECR) sur le baricitinib, deux ECR sur le ruxolitinib et un ECR sur le tofacitinib inclus dans la méta-analyse en réseau évolutive (3). Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur les inhibiteurs de JAK dans cette neuvième version des orientations.

Baricitinib, chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19

Recommandation forte :
administration recommandée

Nous recommandons le traitement par baricitinib (*recommandation forte : administration recommandée*).

- *En plus du baricitinib, des corticostéroïdes doivent aussi être administrés aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (voir section 6.11).*
- *Le traitement avec des antagonistes de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab) avait été recommandé chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (voir section 6.6). Un antagoniste de l'IL-6 et le baricitinib ne doivent pas être administrés de manière concomitante, mais doivent être considérés comme des choix de traitement différents. Le choix du baricitinib ou d'un antagoniste de l'IL-6 dépendra de l'offre ainsi que des facteurs cliniques et contextuels (voir la section « Justification »).*

Informations pratiques

Un [récapitulatif des questions pratiques](#) aborde des considérations supplémentaires. La fiche d'information de la FDA à destination des prestataires de santé fournit également des données utiles sur l'autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) du baricitinib (38). Voici un résumé succinct des principaux points :

Voie d'administration, posologie et durée :

- La dose recommandée est de 4 mg par jour par voie orale chez les adultes dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est ≥ 60 ml/min/1,73 m².
- Le traitement devra se poursuivre jusqu'à la sortie de l'hôpital, sans que la durée totale du traitement puisse toutefois dépasser 14 jours. La durée optimale du traitement est inconnue et la durée proposée repose sur les essais cliniques ayant fourni les données probantes sur les effets thérapeutiques du baricitinib.

Ajustement du schéma thérapeutique :

- Chez les patients atteints de leucopénie, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique (remarque : ces paramètres doivent être surveillés pendant le traitement) ;
- Chez les patients prenant des inhibiteurs forts de la protéine de transport des anions organiques 3 (protéine OAT3) (p. ex. probénécide), il existe des interactions médicamenteuses justifiant des réductions de dose.

Calendrier : le traitement par baricitinib (comme celui par les antagonistes de l'IL-6) doit être instauré de manière concomitante à la corticothérapie systémique ; le moment précis du début du traitement au cours de l'hospitalisation ou de l'évolution de la maladie n'est pas indiqué.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie, le baricitinib réduit probablement la mortalité et la durée de la ventilation mécanique et réduit la durée d'hospitalisation. Ce traitement entraîne probablement peu, voire pas d'augmentation des événements indésirables graves.

Des analyses de sous-groupes ont été réalisées sur les inhibiteurs de JAK en tant que classe thérapeutique (plutôt que sur des médicaments particuliers). Elles n'ont mis en évidence aucun signe d'un effet de sous-groupe sur le risque relatif chez les patients jeunes (<70 ans) par rapport aux plus âgés, chez ceux atteints d'une forme critique par rapport à une forme grave de la COVID-19, chez ceux recevant des corticostéroïdes à l'entrée dans l'étude par rapport à ceux qui n'en recevaient pas et chez ceux recevant du remdésivir à l'entrée dans l'étude par rapport à ceux qui n'en recevaient pas.

Fiabilité des données probantes

La fiabilité des données probantes a été jugée modérée pour la baisse du taux de mortalité (passage d'un degré de fiabilité élevé à modéré en raison d'un essai de grande ampleur, encore en cours, qui pourrait modifier les estimations de l'effet et en raison du caractère indirect des données lié à la courte période de suivi, proche de 28 jours, qui pourrait être insuffisante pour capturer tous les événements pertinents). La fiabilité des données probantes a été jugée élevée pour la réduction de la durée d'hospitalisation, modérée pour la réduction de la durée de la ventilation mécanique et pour l'augmentation nulle ou faible du nombre d'événements indésirables graves (degré de fiabilité diminué dans les deux cas en raison d'imprécisions importantes) et faible pour le recours nécessaire à la ventilation mécanique (degré de fiabilité diminué en raison d'imprécisions très importantes).

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a notamment souligné que le risque d'infections graves (bactériennes et fongiques) peut varier considérablement selon les régions du monde en fonction de la prévalence de base des infections (telles que la tuberculose). L'importance de ce facteur pourrait être limitée en raison de la courte durée d'administration du baricitinib pour traiter la COVID-19, mais les données sont limitées compte tenu de la faible portée géographique des essais inclus et des courtes périodes de suivi.

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), le GDG a estimé que la quasi-totalité des patients bien informés atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 souhaiterait recevoir le baricitinib compte tenu de la réduction probable du taux de mortalité et des données de fiabilité modérée sur l'augmentation faible ou nulle du nombre d'événements indésirables graves. On a jugé que les effets bénéfiques du baricitinib sur le taux de mortalité étaient essentiels pour les patients, et le GDG a été rassuré par les preuves de fiabilité modérée montrant une augmentation faible, voire nulle, du nombre d'événements indésirables graves. Le GDG ne prévoyait qu'une légère variation dans les valeurs et les préférences entre les patients pour cette intervention.

Ressources et autres considérations

Implications sur le plan des ressources, de l'équité et des droits humains

Le baricitinib est plus onéreux que certains autres traitements candidats contre la COVID-19. La recommandation ne tient pas compte du rapport coût-efficacité. L'accès à ces médicaments présente des défis dans de nombreuses régions du monde et il est probable qu'il en restera ainsi sans effort concerté, en particulier dans les régions défavorisées. Il est donc possible que cette recommandation forte puisse exacerber les inégalités en matière de santé. D'autre part, compte tenu de l'effet bénéfique démontré pour les patients, elle devrait également inciter la mobilisation de tous les mécanismes possibles dans le but d'améliorer l'accès global à ces traitements. Chaque pays peut formuler ses orientations en tenant compte des ressources disponibles et prioriser les options thérapeutiques en conséquence. Le 17 décembre 2021, l'OMS a publié la 7^e invitation aux fabricants de traitements contre la COVID-19 à déposer un [appel à manifestation d'intérêt en vue de l'évaluation d'un produit aux équipes de l'OMS chargées de la préqualification des médicaments](#), produits incluant le baricitinib.

En période de pénurie de médicaments, il peut être nécessaire de prioriser l'utilisation du baricitinib par l'intermédiaire d'un système de triage clinique (6), notamment en donnant la priorité aux patients qui présentent le risque de mortalité de référence le plus élevé (p. ex., ceux atteints d'une forme critique plutôt que grave de la COVID-19), pour lesquels le bénéfice absolu du traitement est donc le plus important. D'autres suggestions pour la priorisation, qui manquent de données probantes directes, consistent à prioriser le traitement par baricitinib des patients dont l'état clinique se détériore activement et à éviter ce traitement chez ceux présentant une défaillance multiviscérale établie (pour lesquels l'effet bénéfique est susceptible d'être inférieur).

Acceptabilité et faisabilité

Le baricitinib étant administré par voie orale une fois par jour, les patients hospitalisés devraient facilement accepter ce traitement. Chez les patients qui ne peuvent pas avaler de comprimés, le baricitinib peut être écrasé, dissout dans l'eau et administré par sonde nasogastrique (voir la section « Informations pratiques »).

Justification

En passant des données probantes à la recommandation forte en faveur de l'utilisation du baricitinib chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, le GDG a souligné les effets bénéfiques sur la survie et la réduction de la durée de séjour à l'hôpital ainsi que la facilité d'administration et la probabilité d'une absence ou d'un nombre très limité d'événements indésirables graves attribuables au médicament. Le GDG a reconnu que certains événements indésirables graves, tels que des infections fongiques, pourraient ne pas avoir été capturés avec précision pendant la période de suivi relativement courte des essais inclus. En raison de leurs mécanismes d'action différents, le GDG a examiné le baricitinib indépendamment des autres inhibiteurs de JAK (comme exposé ci-dessous).

De plus, les coûts et l'accès étaient des considérations importantes et le GDG a admis que cette recommandation pourrait exacerber les inégalités en matière de santé. Cette recommandation forte fournira l'occasion de régler ces problèmes et maximisera l'accès à ces traitements indépendamment de la région ou du pays. Le GDG ne prévoit pas une grande variabilité en ce qui concerne les valeurs et les préférences des patients, et a jugé que d'autres facteurs contextuels ne modifieraient pas la recommandation (voir la section « Des données probantes à la prise de décisions »).

Nouvelles données probantes

Le GDG a soigneusement examiné les implications d'un essai de grande ampleur (RECOVERY) ayant randomisé les patients en groupes recevant le baricitinib et ne recevant pas le baricitinib ainsi que la possibilité que les chercheurs communiquent leurs résultats à relativement courte échéance. Les incertitudes concernant cet essai incluent la proportion de patients ayant également reçu un antagoniste de l'IL-6 (voir ci-dessous) et la date de mise à disposition des données. Le GDG a estimé que les effets bénéfiques du baricitinib, étayés par des données de fiabilité modérée à élevée, étaient suffisants pour justifier une recommandation forte immédiate en faveur de l'utilisation du médicament, tout en se tenant prêt à actualiser les orientations évolutives, si nécessaire, dès lors que les données de l'essai RECOVERY seront publiées.

Rôle des antagonistes de l'IL-6 et du baricitinib

Le GDG avait précédemment formulé une recommandation forte pour l'utilisation des antagonistes de l'IL-6 (tocilizumab et sarilumab) chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19. Le GDG a soigneusement examiné si, sur la base des données probantes actuellement disponibles, le baricitinib devait être administré en remplacement ou en complément des antagonistes de l'IL-6. L'association de ces traitements pourrait entraîner une augmentation inacceptable des effets néfastes, y compris des surinfections bactériennes et fongiques. En l'absence de preuves d'un effet bénéfique supplémentaire, le GDG conseille aux cliniciens de ne pas coadministrer ces médicaments.

La question est alors d'examiner les éléments en faveur du choix d'un antagoniste de l'IL-6 ou du baricitinib (voir la section « Données de la recherche »). Aucune comparaison directe des médicaments n'ayant été réalisée, les données les plus fiables concernant leurs effets respectifs proviennent de comparaisons indirectes générées par la méta-analyse en réseau évolutive sur laquelle reposent ces orientations. Le baricitinib pourrait réduire le taux de mortalité par rapport aux antagonistes de l'IL-6 (fiabilité faible) et la durée de la ventilation mécanique (fiabilité faible). Il pourrait n'y avoir que peu ou pas de différence d'impact sur le recours à la ventilation mécanique (fiabilité faible) entre ces agents et il n'y a probablement que peu, voire pas, de différence en matière d'événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux (fiabilité modérée) (voir le tableau récapitulatif des résultats dans la section « Données de la recherche »).

Le GDG a estimé que, compte tenu de la faible fiabilité des données relatives à l'impact sur les effets bénéfiques et néfastes importants pour les patients, une recommandation en faveur de l'utilisation du baricitinib par rapport aux antagonistes de l'IL-6 n'était pas justifiée. Par conséquent, lorsque ces deux agents sont disponibles, les cliniciens doivent faire un choix en tenant compte d'autres critères. Ceux-ci peuvent inclure l'expérience relative aux médicaments et leur confort d'utilisation, les politiques institutionnelles locales, le mode d'administration (le baricitinib est administré par voie orale et les antagonistes de l'IL-6 par voie intraveineuse) et le coût.

Applicabilité

Aucun des ECR inclus ne recrutait d'enfants. De ce fait, la possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants demeure incertaine. Une incertitude demeure également quant à l'administration de baricitinib aux femmes enceintes ou allaitantes. La décision d'utiliser ou non ce traitement doit être prise conjointement par la femme enceinte et son prestataire de santé en examinant si les effets bénéfiques potentiels justifient les risques éventuels pour la mère et le fœtus (voir les onglets « Données de la recherche » et « Informations pratiques »).

Question clinique/PICO

Population : patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19
Intervention : baricitinib
Comparaison : soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

La méta-analyse en réseau évolutive sur le baricitinib repose sur trois ECR ayant inclus 2659 patients présentant différents degrés de gravité de la maladie (39)(40)(41). Tous les ECR étaient enregistrés et deux d'entre eux avaient été publiés dans des revues à comité de lecture (40)(41) ; une étude était en préimpression (39). Les trois ECR ont recruté des patients en milieu hospitalier. Les études prises en compte n'ont pas recruté d'enfants ou de femmes enceintes. Le [tableau](#) présente les caractéristiques des ECR.

Chez les patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19, le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus du baricitinib par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt, ainsi que leur degré de fiabilité, sur la base de la méta-analyse en réseau évolutive (1).

Estimations du risque de référence

Chez les cas graves ou critiques, l'estimation du risque de référence appliquée était de 13 % (130 pour 1000) pour le résultat critique de mortalité. À l'instar des autres recommandations connexes formulées dans les présentes orientations, cette estimation est dérivée de l'essai clinique SOLIDARITY mené chez des patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie, après ajustement sur les effets thérapeutiques des corticostéroïdes. Pour les autres résultats, la médiane du bras témoin des ECR ayant contribué aux données factuelles a été utilisée (voir section 7).

Analyse de sous-groupes

Quatre analyses de sous-groupes prédéfinies ont été réalisées pour les inhibiteurs de JAK en tant que classe thérapeutique plutôt que pour des médicaments particuliers :

1. Âge : adultes (<70 ans) versus personnes âgées (≥70 ans).
2. Gravité de la maladie au moment de l'instauration du traitement : bénigne versus grave versus critique.
3. Corticothérapie concomitante à l'entrée dans l'étude.
4. Utilisation concomitante de remdésivir à l'entrée dans l'étude.

Aucune preuve d'effets de sous-groupe n'a été identifiée pour le risque relatif de résultats critiques, quels que soient les facteurs de modification d'effets prédéfinis.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Baricitinib	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 0,62 (IC à 95 % : 0,44-0,85) D'après les données de 2659 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	130 pour 1000	85 pour 1000	Modérée En raison du recrutement toujours en cours dans un ECR de grande ampleur	Le baricitinib réduit probablement le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Odds ratio 0,8 (IC à 95 % : 0,52-1,19) D'après les données de 2434 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	116 pour 1000	95 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions très importantes ¹	Le baricitinib pourrait réduire le recours à la ventilation mécanique.
Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	D'après les données de 1611 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	0 pour 1000	5 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ²	Le baricitinib n'entraîne probablement qu'une augmentation faible ou nulle des effets indésirables graves.
Durée d'hospitalisation	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 2652 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	12,8 jours (médiane)	11,4 jours (moyenne)	Élevée	Le baricitinib réduit la durée d'hospitalisation.
Durée de la ventilation mécanique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 328 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	14,7 jours (médiane)	11,5 jours (moyenne)	Modérée En raison d'imprécisions importantes ³	Le baricitinib réduit probablement la durée de la ventilation mécanique.
Délai de stabilisation clinique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 2558 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	9,9 jours (médiane)	8,9 jours (moyenne)	Faible En raison d'imprécisions très importantes ⁴	Le baricitinib pourrait réduire le délai de stabilisation clinique.

1. **Imprécisions : très importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut à la fois une baisse et une hausse importantes du recours à la ventilation mécanique.
2. **Imprécisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut une augmentation importante des effets indésirables.
3. **Imprécisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité n'inclut aucune différence importante.
4. **Imprécisions : très importantes.** Intervalle de crédibilité incluant aussi bien des effets néfastes importants que des effets bénéfiques importants (sur la base d'un seuil minimal de 1 jour pour une différence importante).

Question clinique/PICO

Population : patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19
Intervention : baricitinib
Comparaison : antagonistes de l'interleukine-6

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Antagonistes de l'interleukine-6	Intervention Baricitinib	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 0,77 (IC à 95 % : 0,53-1,1) D'après les données de 2659 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	118 pour 1000 Différence : -22 pour 1000 (IC à 95 % : [-52 ; +9])	96 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions importantes et du recrutement toujours en cours dans un ECR de grande ampleur ¹	Le baricitinib pourrait réduire le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Odds ratio 1,01 (IC à 95 % : 0,61-1,6) D'après les données de 2434 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	94 pour 1000 Différence : +2 pour 1000 (IC à 95 % : [-38 ; +44])	96 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions très importantes ²	Il pourrait n'y avoir aucune différence ou qu'une faible différence d'effet sur le recours nécessaire à la ventilation mécanique.
Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	D'après les données de 2309 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	0 pour 1000 Différence : +1 pour 1000 (IC à 95 % : [-11 ; +15])	1 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ³	Probablement peu ou pas de différence pour les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement.
Durée d'hospitalisation	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 2652 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	8,1 jours (médiane) Différence : DM +3,1 (IC à 95 % : [-3,8 ; +9,9])	11,2 jours (moyenne)	Très faible En raison d'un risque de biais élevé, de disparités importantes et d'imprécisions très importantes ⁴	L'impact sur la durée d'hospitalisation est très incertain.
Durée de la ventilation mécanique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 328 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	13,8 jours (médiane) Différence : DM -2,2 (IC à 95 % : [-5,3 ; -0,7])	11,6 jours (moyenne)	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions ⁵	Le baricitinib peut réduire la durée de la ventilation mécanique.
Délai de stabilisation clinique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 2558 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	8,4 jours (médiane) Différence : DM +0,5 (IC à 95 % : [-2,3 ; +3,2])	8,9 jours (moyenne)	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions ⁶	L'impact sur le délai de stabilisation clinique pourrait être négligeable.

- Imprécisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité n'inclut aucune différence importante.
- Risque de biais : faible.** La plupart des données sur les antagonistes de l'interleukine-6 sont issues d'essais sans insu.
Imprécisions : très importantes. L'intervalle de crédibilité inclut aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants.
- Imprécisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut des effets néfastes faibles, mais importants.
- Risque de biais : élevé.** La plupart des données sur les antagonistes de l'interleukine-6 sont issues d'essais sans insu. **Disparités : importantes.** Les essais portant sur les antagonistes de l'interleukine-6 ont donné des résultats incohérents : certains entraînaient un allongement de la durée d'hospitalisation, d'autres une réduction. **Imprécisions : très importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants.
- Risque de biais : élevé.** La plupart des données sur les antagonistes de l'interleukine-6 sont issues d'essais sans insu. **Imprécisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité n'inclut aucune différence importante.
- Risque de biais : élevé.** La plupart des données sur les antagonistes de l'interleukine-6 sont issues d'essais sans insu. **Imprécisions : importantes.** Intervalle de crédibilité incluant aussi bien des effets néfastes importants que des effets bénéfiques importants (sur la base d'un seuil minimal de 1 jour pour une différence importante).

Ruxolitinib et tofacitinib, chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19

Recommandation conditionnelle : administration déconseillée

Nous suggérons de ne pas administrer de ruxolitinib ou de tofacitinib (*recommandation conditionnelle : administration déconseillée*).

- Les cliniciens doivent envisager d'utiliser ces médicaments uniquement lorsque ni le baricitinib ni les antagonistes de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab) ne sont disponibles.
- Le GDG a souligné que des données d'essai complémentaires étaient nécessaires pour mieux éclairer les recommandations.

Informations pratiques

Voie d'administration, posologie et durée : se reporter au tableau des caractéristiques des essais (sur le [ruxolitinib](#) et le [tofacitinib](#)) pour orienter l'administration de ces agents en l'absence d'autres informations disponibles.

Calendrier : le traitement par ruxolitinib ou tofacitinib (antagonistes de l'IL-6) doit être instauré conjointement à la corticothérapie systémique ; le moment précis du début du traitement au cours de l'hospitalisation ou de l'évolution de la maladie n'est pas précisé.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Les effets du ruxolitinib ou du tofacitinib sur le taux de mortalité, le recours nécessaire à la ventilation mécanique et la durée d'hospitalisation restent incertains. Le tofacitinib peut augmenter les événements indésirables graves conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux.

Des analyses de sous-groupes ont été réalisées sur les inhibiteurs de JAK en tant que classe thérapeutique (plutôt que sur des médicaments particuliers). Elles n'ont mis en évidence aucun signe d'un effet de sous-groupe sur le risque relatif chez les patients jeunes (<70 ans) par rapport aux plus âgés, chez ceux recevant des corticostéroïdes par rapport à ceux qui n'en recevaient pas, chez les patients atteints d'une forme grave de la COVID-19 par rapport à ceux atteints d'une forme critique et chez ceux recevant du remdésivir par rapport à ceux qui n'en recevaient pas.

Fiabilité des données probantes

En raison des imprécisions importantes liées à la faible taille des cohortes (ruxolitinib : deux ECR, 475 patients ; tofacitinib : un ECR, 289 patients) et au petit nombre d'événements et en raison du caractère indirect d'une bonne part des informations (issues des ECR sur le ruxolitinib, la plupart des patients n'ayant pas reçu de corticostéroïdes), le degré de fiabilité des données a été jugé faible ou très faible pour tous les critères définis comme prioritaires pour les deux médicaments.

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), le GDG a estimé que, compte tenu du degré de fiabilité faible ou très faible des données sur le taux de mortalité et sur les autres critères définis comme prioritaires ainsi que du risque persistant d'effets indésirables graves, la majorité des patients bien informés ne voudrait pas prendre de ruxolitinib ni de tofacitinib. Le GDG a toutefois anticipé que, des effets bénéfiques ne pouvant être écartés et un effet de classe des inhibiteurs de JAK pouvant exister (le baricitinib fournissant des preuves indirectes d'effets bénéfiques pour les autres inhibiteurs de JAK), une minorité des patients bien informés choisirait de recevoir l'un ou l'autre des médicaments lorsque ni le baricitinib ni les antagonistes de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab) ne sont disponibles.

Ressources et autres considérations

Implications sur le plan des ressources, de l'équité et des droits humains

Le GDG a observé que, compte tenu de la recommandation de ne pas administrer de ruxolitinib ou de tofacitinib, les efforts visant à garantir l'accès aux médicaments doivent se concentrer sur les médicaments actuellement recommandés.

Acceptabilité et faisabilité

Le ruxolitinib et le tofacitinib étant administrés par voie orale deux fois par jour, ce traitement devrait être facilement accepté par les patients hospitalisés atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19. Les comprimés peuvent être écrasés et dissouts dans l'eau puis administrés par voie orale ou par une sonde nasogastrique chez les patients dans l'impossibilité d'avaler les comprimés entiers (voir la section « Informations pratiques »).

Justification

En passant des données probantes à la recommandation conditionnelle de ne pas utiliser le ruxolitinib ou le tofacitinib chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, le GDG a mis en avant le degré de fiabilité faible à très faible pour le taux de mortalité, la durée de la ventilation mécanique et l'augmentation possible du nombre d'événements indésirables graves (en particulier avec le tofacitinib).

Le GDG a souligné que des données d'essai complémentaires étaient nécessaires pour mieux éclairer les recommandations. De telles données sont attendues dans le cadre des essais en cours sur ces inhibiteurs de JAK.

Applicabilité

Aucun des ECR inclus ne recrutait d'enfants. Par conséquent, la possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants demeure incertaine. Une incertitude demeure également quant à l'administration de ruxolitinib ou de tofacitinib aux femmes enceintes ou allaitantes.

Question clinique/PICO

Population :	patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19
Intervention :	ruxolitinib
Comparaison :	soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

La méta-analyse en réseau évolutive des données portant sur le ruxolitinib repose sur deux ECR menés auprès de 475 patients atteints d'une forme bénigne, grave ou critique de la maladie (42)(43). Les deux ECR étaient enregistrés ; un avait été publié dans une revue à comité de lecture et l'autre avait uniquement été enregistré. Ces deux ECR ont recruté des patients en milieu hospitalier. Les études prises en compte n'ont pas recruté d'enfants ou de femmes enceintes. Le [tableau](#) présente les caractéristiques des ECR.

Chez les patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19, les tableaux récapitulatifs des résultats selon l'approche GRADE montrent les effets relatifs et absolus du ruxolitinib par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt, ainsi que leur degré de fiabilité. Voir la section 7 pour connaître la source des estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus.

Analyse de sous-groupes

Le GDG a prédéfini plusieurs analyses de sous-groupes d'intérêt pour tous les inhibiteurs de JAK d'intérêt ; aucun effet de sous-groupe relatif significatif n'a été mis en évidence. Se reporter au résumé accompagnant la recommandation relative au baricitinib pour de plus amples informations.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Ruxolitinib	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 0,87 (IC à 95 % : 0,27-2,85) D'après les données de 472 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	130 pour 1000	115 pour 1000	Très faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions très importantes ¹	L'effet du ruxolitinib est très incertain.
Ventilation mécanique	Odds ratio 0,87 (IC à 95 % : 0,36-2,04) D'après les données de 472 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	116 pour 1000	108 pour 1000	Très faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions très importantes ²	L'effet du ruxolitinib est très incertain.
Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	D'après les données de 484 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	0 pour 1000	5 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions très importantes ³	Le ruxolitinib pourrait ne pas entraîner d'augmentation importante des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Ruxolitinib	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Durée d'hospitalisation	D'après les données de 484 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	12,8 jours (médiane)	11,4 jours (moyenne)	Très faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions très importantes ⁴	L'impact du ruxolitinib sur la durée d'hospitalisation est très incertain.
		Différence : DM +0,1 (IC à 95 % : [-2,1 ; +2,4])			
Durée de la ventilation mécanique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 3 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	14,7 jours (médiane)		Très faible Données insuffisantes ⁵	L'effet du ruxolitinib sur le recours à la ventilation mécanique est inconnu.
Délai de stabilisation clinique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 472 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	9,9 jours (médiane)	9,8 jours (moyenne)	Très faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions très importantes ⁶	L'impact du ruxolitinib sur le délai de stabilisation clinique est très incertain.
		Différence : DM -0,1 (IC à 95 % : [-2,5 ; +2,8])			

- Caractère indirect : une bonne part des informations.** La plupart des patients ne recevaient probablement pas de corticostéroïdes à l'entrée dans l'étude. Une corticothérapie concomitante potentialise les effets bénéfiques des antagonistes de l'interleukine-6. L'interleukine-6 se situe en aval dans la voie des Janus kinases. Par conséquent, l'effet du ruxolitinib aurait pu être plus important si la plupart des patients avaient reçu des stéroïdes. En outre, l'essai sur le ruxolitinib a probablement inclus de nombreux patients atteints d'une forme bénigne de la maladie. L'effet bénéfique des inhibiteurs de Janus kinases pourrait se limiter aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie. **Imprécisions : très importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut aussi bien des effets néfastes importants que des effets bénéfiques importants.
- Caractère indirect : une bonne part des informations.** La plupart des patients ne recevaient probablement pas de corticostéroïdes à l'entrée dans l'étude. Une corticothérapie concomitante potentialise les effets bénéfiques des antagonistes de l'interleukine-6. L'interleukine-6 se situe en aval dans la voie des Janus kinases. Par conséquent, l'effet du ruxolitinib aurait pu être plus important si la plupart des patients avaient reçu des stéroïdes. En outre, l'essai sur le ruxolitinib a probablement inclus de nombreux patients atteints d'une forme bénigne de la maladie. L'effet bénéfique des inhibiteurs de Janus kinases pourrait se limiter aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie. **Imprécisions : très importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut aussi bien des effets néfastes importants que des effets bénéfiques importants.
- Imprécisions : très importantes.** Un seul événement a été observé dans l'unique essai rendant compte de ce résultat parmi les 424 patients inclus dans l'étude.
- Caractère indirect : une bonne part des informations.** La plupart des patients ne recevaient probablement pas de corticostéroïdes à l'entrée dans l'étude. Une corticothérapie concomitante potentialise les effets bénéfiques des antagonistes de l'interleukine-6. L'interleukine-6 se situe en aval dans la voie des Janus kinases. Par conséquent, l'effet du ruxolitinib aurait pu être plus important si la plupart des patients avaient reçu des stéroïdes. En outre, l'essai sur le ruxolitinib a probablement inclus de nombreux patients atteints d'une forme bénigne de la maladie. L'effet bénéfique des inhibiteurs de Janus kinases pourrait se limiter aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie. **Imprécisions : très importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants.
- Risque de biais : élevé. Caractère indirect : une bonne part des informations. Imprécisions : très importantes.
- Caractère indirect : une bonne part des informations.** La plupart des patients ne recevaient probablement pas de corticostéroïdes à l'entrée dans l'étude. Une corticothérapie concomitante potentialise les effets bénéfiques des antagonistes de l'interleukine-6. L'interleukine-6 se situe en aval dans la voie des Janus kinases. Par conséquent, l'effet du ruxolitinib aurait pu être plus important si la plupart des patients avaient reçu des stéroïdes. En outre, l'essai sur le ruxolitinib a probablement inclus de nombreux patients atteints d'une forme bénigne de la maladie. L'effet bénéfique des inhibiteurs de Janus kinases pourrait se limiter aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie. **Imprécisions : très importantes.** Intervalle de crédibilité incluant aussi bien des effets néfastes importants que des effets bénéfiques importants (sur la base d'un seuil minimal de 1 jour pour une différence importante).

Question clinique/PICO

Population : patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19
Intervention : tofacitinib
Comparaison : soins habituels

Résumé**Synthèse des données probantes**

La méta-analyse en réseau évolutive des données portant sur le tofacitinib repose sur un ECR mené auprès de 289 patients atteints d'une forme bénigne, grave ou critique de la maladie (44). L'essai était enregistré et publié dans une revue à comité de lecture. Il excluait les enfants et les femmes enceintes. Le [tableau](#) présente les caractéristiques de l'ECR.

Chez les patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19, le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus du tofacitinib par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt, ainsi que leur degré de fiabilité. Voir la section 7 pour connaître la source des estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus.

Analyse de sous-groupes

Le GDG a prédéfini plusieurs analyses de sous-groupes d'intérêt pour tous les inhibiteurs de JAK d'intérêt ; aucun effet de sous-groupe relatif significatif n'a été mis en évidence. Se reporter au résumé accompagnant la recommandation relative au baricitinib pour de plus amples informations.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Tofacitinib	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 0,47 (IC à 95 % : 0,11-1,63) D'après les données de 289 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	130 pour 1000	78 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions extrêmement importantes ¹	L'effet du tofacitinib est incertain.
Ventilation mécanique	Odds ratio 0,5 (IC à 95 % : 0,17-1,37) D'après les données de 289 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	116 pour 1000	68 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions extrêmement importantes ²	L'effet du tofacitinib est incertain.
Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	D'après les données de 284 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	0 pour 1000	77 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions très importantes ³	Le tofacitinib peut augmenter les effets indésirables graves conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux.
Durée d'hospitalisation	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 289 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	12,8 jours (médiane)	11,7 jours (moyenne)	Faible En raison d'imprécisions très importantes ⁴	Le tofacitinib peut réduire la durée d'hospitalisation.
Durée de la ventilation mécanique	(étude contrôlée randomisée)	14,7 jours (médiane)		Très faible Pas de données	L'impact du tofacitinib sur la durée de la ventilation mécanique est inconnu.
Délai de stabilisation clinique	(étude contrôlée randomisée)	9,9 jours (médiane)		Très faible Pas de données	L'effet du tofacitinib sur le délai de stabilisation clinique est inconnu.

- Imprécisions : extrêmement importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants. Seuls 12 événements ont été comptabilisés au total.
- Imprécisions : extrêmement importantes.** Intervalle de crédibilité incluant aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants. Seuls 18 événements ont été comptabilisés au total.
- Imprécisions : très importantes.** Très peu d'événements : seulement 21 au total (16/142 dans le bras tofacitinib et 5/142 dans le bras placebo).
- Imprécisions : très importantes.** Intervalle de crédibilité n'incluant aucune différence importante.

6.2.1 Mécanisme d'action

Les récepteurs aux cytokines de types I et II constituent une famille de récepteurs utilisés par plus de 50 interleukines, interférons, facteurs de croissance cellulaires et hormones (45). La signalisation intracellulaire déclenchée par ces récepteurs fait intervenir les Janus kinases (JAK), une petite famille de kinases incluant JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2). Les cytokines de type I incluent l'IL-2, l'interféron gamma (IFN- γ), l'IL-12 et le facteur de nécrose tumorale bêta (TNF β), et les cytokines de type II, l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-10 et l'IL-13.

Les inhibiteurs de JAK font partie d'une classe de médicaments qui inhibent la signalisation intracellulaire par l'intermédiaire d'effets multifactoriels sur la voie de signalisation des cytokines. Ils perturbent ainsi de nombreuses réponses cellulaires, dont les réponses antivirales, l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), le fonctionnement et la différenciation des lymphocytes T et l'activation des macrophages (45).

Le baricitinib, le ruxolitinib et le tofacitinib sont trois exemples de la classe des inhibiteurs de JAK, qui en compte au moins neuf. Ces trois médicaments sont en général considérés comme des inhibiteurs de JAK non spécifiques, mais les différences de spécificité et d'activité des différentes JAK sont évidentes. Le baricitinib a été décrit comme un inhibiteur de JAK1/JAK2, le ruxolitinib comme un inhibiteur de JAK1/JAK2 > TYK2 et le tofacitinib comme un inhibiteur de JAK3/JAK1 > JAK2/TYK2. D'autres différences ont également été décrites par le passé (45)(46)(47).

Les études évaluant les inhibiteurs de JAK en tant que traitement de la COVID-19 ont été menées à des doses supérieures ou égales à celles autorisées dans d'autres indications, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la myélofibrose et la rectocolite hémorragique. Ainsi, la plausibilité est subordonnée au rôle de la voie de signalisation des cytokines dans la COVID-19 et non à la pharmacocinétique suffisante ou non pour inhiber les protéines cibles à la dose étudiée. Il existe des différences notables entre les doses autorisées, les schémas, la pharmacocinétique, les contre-indications et les indications de ces médicaments dans d'autres indications. Examinées ensemble, ces différences ne permettent pas d'envisager une recommandation étendue à toute cette classe pharmaceutique compte tenu des données actuellement disponibles.

6.3 Sotrovimab (publié le 14 janvier 2022)

Info-capsule

Les recommandations sur le sotrovimab chez les patients présentant une forme bénigne de la COVID-19 ont été publiées le 14 janvier 2022 en tant que [huitième version](#) de ces orientations évolutives de l'OMS, ainsi que dans les [recommandations rapides](#) de la revue BMJ. Elles font suite à la mise à disposition des données d'un essai contrôlé randomisé (ECR) sur les formes bénignes de la maladie, et reposent sur la méta-analyse en réseau évolutive des traitements par anticorps et des thérapies cellulaires (2). Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur le sotrovimab dans cette neuvième version des orientations.

Chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19

Recommandation conditionnelle

Nous suggérons un traitement par le sotrovimab, applicable aux patients les plus à risque d'hospitalisation (*recommandation conditionnelle en faveur de l'administration*).

- *Bien que le sotrovimab permette une importante réduction du risque relatif d'hospitalisation, l'effet bénéfique absolu est négligeable sauf chez les patients les plus à risque d'hospitalisation, auxquels l'intervention devrait être réservée.*
- *Le groupe a identifié un risque d'hospitalisation pour COVID-19 inférieur à 10 % comme le seuil à partir duquel la plupart des personnes souhaiteraient recevoir le sotrovimab.*
- *Faute d'outils crédibles permettant de prédire le risque d'hospitalisation chez les personnes atteintes de la COVID-19, les caractéristiques habituellement retenues pour les personnes les plus à risque incluent l'absence de vaccination, l'âge, les déficits immunitaires et/ou les maladies chroniques (p. ex. diabète sucré).*
- *L'association casirivimab/îmdévîmab a également fait l'objet d'une recommandation conditionnelle (voir section 6.5) et peut être utilisée à la place du sotrovimab. Les deux médicaments ne doivent pas être administrés de manière concomitante. Le choix d'un anticorps monoclonal dépendra de sa disponibilité ainsi que des facteurs cliniques et contextuels, y compris des nouvelles informations sur son efficacité sur différents variants (voir la section « Justification »).*
- *Patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 : d'après les données actuelles, l'effet bénéfique du sotrovimab chez les patients séronégatifs atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (voir la recommandation relative à l'association casirivimab/îmdévîmab dans la section 6.5) reste incertain. Ceci implique qu'un jugement clinique prudent est nécessaire si l'association casirivimab/îmdévîmab n'est pas disponible et qu'un traitement par sotrovimab est envisagé. De nouvelles données d'essai pour le sotrovimab dans cet environnement ont été publiées après que le GDG a élaboré des recommandations pour la présente version des lignes directrices et elles seront prises en considération, de même que d'autres éléments probants qui apparaîtront dans le domaine public, au moment d'élaborer les futures recommandations.*

Informations pratiques

Voie d'administration, posologie et durée : un [récapitulatif des questions pratiques](#) aborde des considérations supplémentaires. Voici un résumé succinct des principaux points.

- La dose autorisée de sotrovimab est d'une seule perfusion intraveineuse de 500 mg en 30 minutes, administrée le plus tôt possible après obtention d'un résultat positif à un test de dépistage du SARS-CoV-2 et dans les 10 jours qui suivent l'apparition des symptômes.
- Le sotrovimab est fourni sous la forme d'une solution à diluer avant administration.
- Une surveillance clinique des patients est nécessaire pendant la perfusion. Ils devront ensuite être placés en observation pendant une heure après la fin de la perfusion.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Chez les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie, le sotrovimab réduit probablement les hospitalisations, avec peu ou pas d'impact sur les réactions à la perfusion. Il n'existe aucune donnée sur le délai d'amélioration clinique. Le sotrovimab n'a probablement que peu d'impact, voire aucun, sur le taux de mortalité et le recours à la ventilation mécanique. Les analyses de sous-groupes prévues n'ont pas pu être réalisées, aucune donnée de sous-groupe n'ayant été publiée ou fournie par les chercheurs.

Fiabilité des données probantes

La synthèse des données probantes repose sur un ECR mené auprès de 1057 patients (COMET-ICE) qui a été inclus dans la méta-analyse en réseau évolutive (51). Cet essai apporte des données de fiabilité modérée pour la réduction des hospitalisations (en raison d'imprécisions importantes), de fiabilité élevée pour l'absence de réactions à la perfusion, de fiabilité modérée (en raison du caractère indirect d'une bonne part des informations) pour la différence faible, voire nulle, sur le taux de mortalité et de fiabilité faible (en raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions) pour la différence faible voire nulle d'effet sur le recours à la ventilation mécanique.

Le caractère indirect des données est lié essentiellement au faible nombre d'outils de prédiction mis au point de façon empirique qui sont disponibles pour établir le risque d'hospitalisation des patients, justifiant la diminution du degré de fiabilité des données probantes par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG). Celui-ci a en outre estimé que les données présentaient un caractère indirect compte tenu de l'émergence possible de variants contre lesquels l'efficacité des anticorps monoclonaux actuellement disponibles pourrait être réduite.

Le GDG a tenu compte des estimations des risques absolus pour déterminer la précision. En conséquence, compte tenu du très faible taux d'événements (p. ex. très faible risque de décès parmi les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie), le GDG n'a pas diminué le degré de fiabilité en raison des imprécisions, malgré les intervalles de confiance larges pour les risques relatifs.

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), le GDG a estimé que la quasi-totalité des patients bien informés à faible risque d'hospitalisation refuserait le sotrovimab et que seuls les patients les plus à risque (p. ex. non vaccinés, âgés ou immunodéprimés) choisiraient de recevoir ce traitement.

En l'absence de données de recherche, le GDG avait affirmé, dans une précédente enquête (voir la recommandation relative à l'association casirivimab/imdévimab), que la plupart des patients présentant un risque d'hospitalisation supérieur à 10 %, et donc une réduction du risque absolu d'environ 6 %, choisiraient de recevoir le traitement, tandis que la plupart des patients présentant un risque inférieur le refuseraient. Ces seuils ont été repris ici.

Ressources et autres considérations

Acceptabilité et faisabilité

Le GDG a souligné que le sotrovimab ne sera probablement pas disponible pour toutes les personnes qui, si elles en avaient la possibilité, choisiraient de recevoir le traitement. Ceci vient étayer les recommandations de réserver le sotrovimab aux patients les plus à risque d'hospitalisation.

Les autres difficultés incluent la nécessité d'une administration intraveineuse chez des patients qui seraient traités à leur domicile dans d'autres circonstances. Des centres de soins spécialisés pourraient être nécessaires afin d'assurer une administration sûre et efficace du sotrovimab. Pour que l'intervention soit largement adoptée, les systèmes de santé doivent s'employer à résoudre ces problèmes.

Compte tenu du coût du sotrovimab et de l'offre, les obstacles pour garantir un accès à ce traitement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) peuvent s'avérer considérables. Ainsi, les personnes désavantagées sur le plan socio-économique ont souvent un accès moins fréquent aux services dans les cinq jours qui suivent l'apparition des symptômes, puis un moindre accès aux interventions. Par conséquent, la suggestion du groupe de limiter l'intervention aux patients les plus à risque peut exacerber les inégalités en matière de santé. D'autre part, compte tenu de l'effet bénéfique démontré pour les patients et de la couverture vaccinale encore faible dans certains PRFI et pays à faible revenu, le sotrovimab pourrait être un outil utile pour réduire les hospitalisations dues à la COVID-19 dans les populations non vaccinées. Les recommandations devraient également inciter la mobilisation de tous les mécanismes possibles dans le but d'améliorer l'accès mondial à l'intervention. Chaque pays peut formuler ses orientations en tenant compte des ressources disponibles et prioriser les options thérapeutiques en conséquence. Le 17 décembre 2021, l'OMS a publié la 7^e invitation aux fabricants de traitements contre la COVID-19 à déposer un [appel à manifestation d'intérêt en vue de l'évaluation d'un produit aux équipes de l'OMS chargées de la préqualification des médicaments](#), produits incluant le sotrovimab.

Justification

La recommandation conditionnelle en faveur de l'utilisation du sotrovimab uniquement chez les personnes atteintes d'une forme bénigne de la COVID-19 les plus à risque d'hospitalisation repose à la fois sur les données probantes, les valeurs et préférences et la faisabilité. Les personnes les plus à risque incluent généralement les personnes non vaccinées, les personnes âgées ou celles qui présentent un déficit immunitaire et/ou une maladie chronique (p. ex. diabète).

Bien que des données modérément fiables montrent une réduction importante du risque relatif d'hospitalisation, seule une minorité des patients les plus à risque sont susceptibles d'obtenir un effet bénéfique suffisant pour compenser les risques et les autres limites et inconvénients de ce traitement. Ces derniers incluent le manque d'outils fiables pour identifier les patients à haut risque, l'administration d'un traitement parentéral à des patients classiquement pris en charge en ville et la faible disponibilité du médicament.

Rôle du sotrovimab et de l'association casirivimab/imdévimab

Une autre association d'anticorps monoclonaux, l'association casirivimab/imdévimab, fait également l'objet d'une recommandation conditionnelle chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 les plus à risque d'hospitalisation. Le GDG a conseillé aux cliniciens de ne pas coadministrer les médicaments compte tenu de l'absence de preuves d'un effet bénéfique supplémentaire et de la faible probabilité d'effet bénéfique supplémentaire sur le plan du mécanisme d'action.

Le GDG s'est ensuite penché sur les critères de choix en faveur de l'un ou l'autre de ces médicaments. Aucun essai comparatif direct n'a été mené. Avec les variants Alpha et Delta, il pourrait n'y avoir que peu ou pas de différence d'impact sur les résultats critiques d'après une comparaison indirecte dérivée de la méta-analyse en réseau évolutive (voir le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE dans la section « Données de la recherche »).

Maintenant et à l'avenir, le choix des anticorps monoclonaux dépendra des nouvelles informations relatives à leur efficacité sur différents variants et de leur disponibilité ainsi que de facteurs cliniques et contextuels. Il faut souligner que les ECR pris en compte dans la méta-analyse en réseau évolutive ont été menés avant l'émergence du variant Omicron. Le GDG examine maintenant l'impact potentiel du variant Omicron sur l'efficacité.

Après la publication d'une précédente recommandation conditionnelle sur l'association casirivimab/imdévimab, de nouvelles données précliniques laissent supposer que cette association d'anticorps monoclonaux ne présente pas d'activité neutralisante contre le variant Omicron *in vitro* (48). Il a été signalé que le sotrovimab maintient son activité contre le variant Omicron lors de tests sur des pseudovirus, mais que des concentrations plus élevées sont nécessaires à la neutralisation (49). Des données complémentaires sont nécessaires pour vérifier si l'efficacité contre le variant Omicron sera maintenue aux doses étudiées d'anticorps monoclonaux ; les recommandations seront actualisées dès que ces données seront disponibles.

Applicabilité

Enfants et femmes enceintes : l'ECR a recruté des adultes, à l'exclusion des femmes enceintes. L'applicabilité aux enfants et aux femmes enceintes reste donc incertaine. Le GDG n'a aucune raison de penser que les femmes enceintes ou les enfants atteints de la COVID-19 répondraient différemment à un traitement par sotrovimab. Toutefois, chez les enfants, le risque d'hospitalisation étant en général extrêmement faible, le GDG a estimé que, en l'absence d'une immunosuppression ou de tout autre facteur de risque important, les enfants ne doivent pas recevoir cette intervention.

Forme grave ou critique de la COVID-19 : un ECR publié récemment a réparti de manière aléatoire 546 adultes hospitalisés atteints de COVID-19 dans le groupe recevant l'un des deux traitements à base d'anticorps monoclonaux neutralisants (sotrovimab et BR11-196 plus BR11-198) ou dans le groupe recevant un placebo (50). Aucun effet bénéfique de ces traitements par anticorps n'a été mis en évidence, y compris dans une analyse de sous-groupes des patients séropositifs et séronégatifs. Bien que ce nouvel essai n'apporte aucune information en faveur du rôle du sotrovimab dans les formes grave et critique de la COVID-19, il n'a pas été évalué par le GDG, le groupe s'étant penché sur les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19, pour lesquels des données étaient disponibles au moment de la rédaction des recommandations. Cet essai ainsi que les nouvelles données publiées seront examinés en détail par le GDG en vue de l'élaboration des prochaines recommandations sur le sotrovimab.

Question clinique/PICO

Population :	patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19
Intervention :	sotrovimab
Comparaison :	soins habituels

Résumé

La méta-analyse en réseau évolutive sur le sotrovimab repose sur un ECR (COMET-ICE) qui a réparti de manière aléatoire 1057 patients non hospitalisés atteints de COVID-19 symptomatique (≤ 5 jours après l'apparition des symptômes) présentant au moins un facteur de risque de progression de la maladie. L'équipe responsable de la méta-analyse en réseau évolutive a eu accès aux données de 1044 patients sur les 1057 patients randomisés. Les patients inclus ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir une seule perfusion de sotrovimab à une dose de 500 mg ou le placebo. L'âge médian des patients était de 53 ans ; 46 % étaient de sexe masculin. La durée médiane de suivi dans la population en intention de traiter était de 72 jours. Les patients vaccinés ont été exclus de l'essai (51).

Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus du sotrovimab par comparaison aux soins habituels (placebo) sur les résultats d'intérêt, ainsi que leur degré de fiabilité.

Analyse de sous-groupes

Quatre analyses de sous-groupes prédéfinies ont été demandées par le GDG :

1. Âge : enfants versus adultes (<70 ans) versus personnes âgées (≥70 ans).
2. Gravité de la maladie au moment de l'instauration du traitement : bénigne versus grave versus critique.
3. Date d'apparition des symptômes.
4. Statut sérologique.

Aucune donnée d'essai n'était disponible pour mener à bien ces analyses.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Sotrovimab	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 0,11 (IC à 95 % : 0-2,6) D'après les données de 1044 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	4 pour 1000	0 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et de préoccupations quant aux imprécisions ¹	Le sotrovimab n'a probablement que peu voire aucun impact sur le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Odds ratio 0,11 (IC à 95 % : 0-2,6) D'après les données de 1044 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	18 pour 1000	2 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions importantes ²	Le sotrovimab peut n'avoir que peu voire aucun impact sur le recours à la ventilation mécanique.
Admission à l'hôpital Risque dans les essais	Odds ratio 0,19 (IC à 95 % : 0,06-0,51) D'après les données de 1044 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	35 pour 1000	7 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ³	Le sotrovimab réduit probablement les taux d'admission à l'hôpital.
Admission à l'hôpital Patients à haut risque	Odds ratio 0,19 (IC à 95 % : 0,06-0,51) D'après les données de 1044 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	60 pour 1000	12 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ⁴	Le sotrovimab réduit probablement les taux d'admission à l'hôpital.
Admission à l'hôpital Patients à plus haut risque	Odds ratio 0,19 (IC à 95 % : 0,06-0,51) D'après les données de 1044 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	100 pour 1000	21 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ⁵	Le sotrovimab réduit probablement les taux d'admission à l'hôpital.
Réactions à la perfusion	D'après les données de 1044 participants à 1 étude (contrôlées randomisées)	0 pour 1000	0 pour 1000	Élevée	Le sotrovimab n'entraîne qu'une augmentation faible ou nulle des réactions à la perfusion.
Délai d'amélioration clinique				Pas de données	L'effet du sotrovimab est inconnu.

1. **Caractère indirect : une bonne part des informations.** Le risque de référence dans la population globale est très faible, ce qui implique que tout impact sur le taux de mortalité sera minime. Certaines personnes, difficiles à identifier, présentent un risque de référence nettement supérieur. Chez ces patients, le sotrovimab pourrait avoir un impact important sur le taux de mortalité. **Imprécisions : négligeables.** Seuls quatre décès (tous dans le groupe placebo) ont été comptabilisés dans le seul essai sur le sotrovimab.
2. **Caractère indirect : une bonne part des informations.** Le risque de référence dans la population globale est très faible, ce qui implique que tout impact sur le taux de mortalité sera minime. Certaines personnes, difficiles à identifier, présentent un risque de référence nettement supérieur. Chez ces patients, le sotrovimab pourrait avoir un impact important sur le recours à la ventilation mécanique. **Imprécisions : importantes.** Très peu d'événements — seuls quatre patients ont reçu une ventilation mécanique invasive dans l'unique essai (tous dans le groupe placebo).

- Imprécisions : importantes.** Peu d'événements (25 au total : 4 dans le groupe sotrovimab et 21 dans le groupe placebo) ; ne correspond pas à la taille optimale de l'échantillon.
- Imprécisions : importantes.** Peu d'événements (25 au total : 4 dans le groupe sotrovimab et 21 dans le groupe placebo) ; ne correspond pas à la taille optimale de l'échantillon.
- Imprécisions : importantes.** Peu d'événements (25 au total : 4 dans le groupe sotrovimab et 21 dans le groupe placebo) ; ne correspond pas à la taille optimale de l'échantillon.

Question clinique/PICO

Population : patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19

Intervention : sotrovimab

Comparaison : association casirivimab/imdévimab

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Casirivimab/imdévimab	Intervention Sotrovimab	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 0,53 (IC à 95 % : 0,09-2,12) (étude contrôlée randomisée)	2 pour 1000 Différence : -1 pour 1000 (IC à 95 % : [-3 ; +0])	1 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et de préoccupations quant aux imprécisions ¹	Il n'y a probablement aucune différence ou qu'une faible différence sur le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Odds ratio 0 (IC à 95 % : 0-0,01) (étude contrôlée randomisée)	6 pour 1000 Différence : -4 pour 1000 (IC à 95 % : [-4 ; -0])	2 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et de préoccupations quant aux imprécisions ²	Il n'y a probablement aucune différence ou qu'une faible différence sur le recours à la ventilation mécanique.
Admission à l'hôpital	Odds ratio 0,68 (IC à 95 % : 0,21-1,97) (étude contrôlée randomisée)	35 pour 1000 Différence : -11 pour 1000 (IC à 95 % : [-27 ; +32])	24 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et de préoccupations quant aux imprécisions ³	Il n'y a probablement aucune différence ou qu'une faible différence sur le taux d'hospitalisation.
Réactions à la perfusion	(étude contrôlée randomisée)	0 pour 1000 Différence : -0 pour 1000 (IC à 95 % : [-13 ; +13])	0 pour 1000	Élevée	Peu ou pas de différence pour les réactions à la perfusion.
Délai d'amélioration clinique				Pas de données	L'effet du sotrovimab est inconnu.

- Caractère indirect : une bonne part des informations.** Le risque de référence dans la population globale est très faible, ce qui implique que tout impact sur le taux de mortalité sera minime. Certaines personnes, difficiles à identifier, présentent un risque de référence nettement supérieur. Chez ces patients, l'effet sur le taux de mortalité est incertain. **Imprécisions : négligeables.** Un seul décès (dans le groupe placebo) a été comptabilisé dans le seul essai sur le sotrovimab.
- Caractère indirect : une bonne part des informations.** Le risque de référence dans la population globale est très faible, ce qui implique que tout impact sur le recours à la ventilation mécanique sera minime. Certaines personnes, difficiles à identifier, présentent un risque de référence nettement supérieur. Chez ces patients, il n'a pas été possible de déterminer avec certitude s'il existe une différence importante en matière de recours à la ventilation mécanique. **Imprécisions : négligeables.** Très peu d'événements — seuls deux patients ont reçu une ventilation mécanique invasive dans l'unique essai (tous les deux dans le groupe placebo).
- Caractère indirect : une bonne part des informations.** Les patients à haut risque sont difficiles à identifier. **Imprécisions : négligeables.**

6.3.1 Mécanisme d'action

Le sotrovimab (VIR-7831 ; GSK4182136) est un anticorps monoclonal humain qui se lie à un épitope conservé de la protéine Spike du SARS-CoV-2 et empêche ainsi la pénétration du virus dans la cellule.

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G (IgG) à fragment Fc ingénierisé qui devrait présenter une demi-vie plus longue que les anticorps monoclonaux de type IgG non modifiés, mais aucune donnée n'a été publiée concernant sa demi-vie chez l'être humain. Aucune donnée pharmacocinétique préclinique ou clinique publiée n'était disponible. L'évaluation a donc porté sur les informations réglementaires publiques et sur la monographie du produit de GSK (52).

L'activité antivirale dans un modèle d'infection par le SARS-CoV-2 de hamsters dorés syriens a été mise en évidence à une posologie de 5 mg/kg par voie intrapéritonéale, mais avec une version de l'anticorps sans fragment Fc ingénierisé (52). La neutralisation du SARS-CoV-2 (USA WA1/2020) a été obtenue dans des cellules Vero E6 avec une concentration efficace (EC) 90 de 0,19 ng/ml (53). Les concentrations sériques de sotrovimab dans l'étude COMET-ICE (une seule perfusion intraveineuse [IV] de 500 mg) ont permis d'obtenir une concentration maximale (C_{max}) géométrique moyenne (à la fin d'une perfusion IV de 1 h) de 117,6 ng/ml (N = 129, coefficient de variation [CV%] 40) et une concentration sérique géométrique moyenne à 29 jours de 24,5 ng/ml (53). Les concentrations sériques moyennes en population devraient donc être 129 fois plus élevées après 29 jours que les concentrations requises *in vitro* pour neutraliser la souche d'origine du SARS-CoV-2.

Un manuscrit revu notamment par des auteurs employés de Vir Biotechnology indique une perte de neutralisation inférieure à 10 du sotrovimab pour tous les variants préoccupants testés, qui n'incluaient alors pas Omicron (54).

Les informations fournies dans l'[autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA](#) soulignent également une absence de variation de l'activité du sotrovimab contre les variants Alpha, Bêta, Gamma, Epsilon, Iota, Kappa, Delta (y compris avec mutation K417N), Lambda et Mu dans les tests de neutralisation des pseudoparticules virales (53). Depuis lors, il a été signalé que le sotrovimab maintient son activité contre le variant Omicron lors de tests sur des pseudovirus, mais que des concentrations plus élevées sont nécessaires à la neutralisation par rapport au virus sauvage (49). Une meilleure compréhension de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamie sera nécessaire pour vérifier les conséquences de cette baisse d'efficacité.

L'apparition rapide d'une résistance à d'autres anticorps monoclonaux utilisés en monothérapie a été décrite chez des patients, mais elle ne concerne pas, à ce jour, le sotrovimab. Cependant, une substitution de l'acide aminé E340A dans l'épitope conservé de la protéine Spike est apparue par pression sélective dans une culture cellulaire et une caractérisation ultérieure par test pseudoviral a montré une réduction d'un facteur >100 de la sensibilité au sotrovimab (53). Seize autres substitutions introduites dans l'épitope ont également été décrites comme réduisant la neutralisation par le sotrovimab d'un facteur 5,4 à >297 (53). Par conséquent, une résistance au sotrovimab peut apparaître en conditions expérimentales, mais la vitesse à laquelle elle surviendrait chez des patients et les conséquences cliniques finales sont incertaines.

6.4 Plasma de convalescent (publié le 7 décembre 2021)

Info-capsule

Les recommandations sur le plasma de convalescent chez les patients présentant une forme bénigne, grave ou critique de la COVID-19 ont été publiées le 7 décembre 2021 en tant que [septième version](#) de ces orientations évolutives de l'OMS, ainsi que dans les [recommandations rapides](#) de la revue BMJ. Elles font suite à la mise à disposition des données de 16 essais contrôlés randomisés (ECR) sur diverses formes de la maladie, et reposent sur la méta-analyse en réseau évolutive des traitements par anticorps et des thérapies cellulaires (2). Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur le plasma de convalescent dans cette neuvième version des orientations.

Chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 (qui ne satisfont pas les critères pour la forme grave ou critique de la maladie)

Recommandation :
administration déconseillée

Nous déconseillons vivement le traitement par plasma de convalescent (recommandation forte contre l'administration).

Informations pratiques

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a émis une recommandation forte contre l'administration de plasma de convalescent pour le traitement des patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 et une recommandation contre l'utilisation de plasma de convalescent chez ceux qui présentent une forme grave ou critique de la COVID-19, hormis dans le cadre d'un essai clinique. De ce fait, nous ne détaillerons pas les nombreuses difficultés pratiques associées au plasma de convalescent, notamment : identification et recrutement des donneurs potentiels, collecte du plasma, stockage et distribution du plasma et perfusion du plasma de convalescent aux receveurs.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Chez les patients atteints d'une forme bénigne, le plasma de convalescent n'a pas d'impact important sur le taux de mortalité. Le plasma de convalescent n'a probablement pas d'incidence sur le recours à la ventilation mécanique. Aucune donnée n'étant disponible, les effets du plasma de convalescent sur le risque d'hospitalisation sont très incertains.

Le plasma de convalescent n'entraîne probablement pas d'augmentation notable du risque d'œdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel (TRALI), de surcharge circulatoire associée à la transfusion (TACO) ou de réactions allergiques.

Fiabilité des données probantes

La fiabilité concernant le taux de mortalité était élevée, mais elle était modérée pour la ventilation mécanique en raison d'un risque de biais élevé. La fiabilité a été jugée modérée pour le TRALI et la TACO, en raison d'un risque de biais élevé, et pour les réactions allergiques, compte tenu de préoccupations concernant le risque de biais et d'imprécisions.

Préférences et valeurs

Le GDG a déduit que, indépendamment des valeurs et préférences convenues (voir section 7), la quasi-totalité des patients bien informés refuserait de recevoir du plasma de convalescent compte tenu des données disponibles sur les effets bénéfiques et néfastes relatifs. Du point de vue de la population, la faisabilité, l'acceptabilité, l'équité et le coût sont d'autres éléments importants à prendre en compte (voir section 7).

Le GDG estime que les problèmes de ressource et de faisabilité pourraient être amplifiés chez les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie traités en ambulatoire, et rien ne garantit que l'utilisation de plasma de convalescent soit réalisable à grande échelle.

Ressources et autres considérations

Acceptabilité et faisabilité

Le GDG a souligné que l'utilisation de plasma de convalescent nécessite des ressources importantes, notamment pour identifier les donneurs potentiels et les tester afin de vérifier qu'ils présentent des titres d'anticorps anti-SARS-CoV-2 suffisants et pour collecter le plasma des donneurs, le stocker, le transporter jusqu'au lieu où se trouve le receveur et l'administrer. Ces problèmes de ressources et de faisabilité sont exacerbés pour les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie, qui relèvent le plus souvent des consultations externes. En outre, ce processus est onéreux et exige beaucoup de temps. Compte tenu du nombre de patients présentant une forme bénigne et du faible taux d'événements dans ce sous-groupe de patients, mettre en œuvre l'utilisation de plasma de convalescent à grande échelle serait difficilement réalisable.

Bien que la transfusion sanguine soit acceptée par une majeure partie de la population, un sous-ensemble refusera toute transfusion homologue. Enfin, la plupart des États et territoires ont adopté des réglementations strictes en matière de transfusion de produits sanguins.

Justification

La recommandation forte contre l'utilisation de plasma de convalescent chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 repose à la fois sur les données probantes, les valeurs et préférences et la faisabilité. Qui plus est, un effet bénéfique n'ayant été démontré sur aucun des résultats critiques ou importants pour les formes bénignes ou critiques/graves de la COVID-19, le GDG ne voit aucune justification aux ressources (temps et coûts, notamment) qui seraient associées à l'administration de plasma de convalescent. La recommandation tient également compte des effets néfastes potentiels associés (même si la synthèse des données probantes n'apporte aucun élément dans ce sens, toute transfusion de produits sanguins est associée à un risque d'effets néfastes), du faible risque de référence de décès, de ventilation mécanique et d'hospitalisation pour les cas bénins et des problèmes de faisabilité liés à l'administration de plasma de convalescent.

Titres

Les titres d'anticorps neutralisants variaient considérablement dans les divers essais inclus, et plus de la moitié d'entre eux n'indiquaient pas ce paramètre chez les receveurs ou ne l'étudiaient pas. Dans les faits, l'essai de plus grande ampleur (RECOVERY) ne rendait pas du tout compte des titres d'anticorps chez les donneurs. Même lorsque les titres étaient précisés, la méthode de dosage et le volume de plasma perfusé étaient variables, ce qui rendait impossible toute analyse reposant sur les niveaux de titre des donneurs ou toute évaluation d'effets de sous-groupe crédibles.

Applicabilité

La possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants ou aux femmes enceintes est actuellement incertaine, les ECR ayant été menés auprès d'une population adulte n'incluant aucune femme enceinte. Le GDG n'a aucune raison de penser que les enfants atteints de la COVID-19 répondraient différemment à un traitement par plasma de convalescent. Toutefois, le risque d'hospitalisation est en général extrêmement faible chez l'enfant, et le GDG a estimé que, en l'absence d'une immunosuppression ou de tout autre facteur de risque important, les enfants ne doivent pas recevoir cette intervention.

Question clinique/PICO

Population :	patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19
Intervention :	plasma de convalescent
Comparaison :	soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

La méta-analyse en réseau évolutive des données portant sur le plasma de convalescent a inclus 16 ECR menés auprès de 16 236 patients atteints d'une forme bénigne, grave ou critique de la maladie. Tous les ECR étaient enregistrés et 80 % d'entre eux avaient été publiés dans des revues à comité de lecture ; 20 % étaient des prépublications. Parmi les participants, 99 % ont été recrutés en milieu hospitalier, dont 15 % admis en unité de soins intensifs (USI). Un pour cent des patients a été recruté en consultations externes. Les études prises en compte n'ont pas recruté d'enfants ou de femmes enceintes. Le [tableau](#) présente les caractéristiques des ECR, dont deux utilisant le plasma en tant que placebo (comparateur) qui n'ont pas été pris en compte dans la synthèse des données probantes. Nous avons eu connaissance de deux ECR publiés supplémentaires comparant le plasma de convalescent aux soins habituels ou à un placebo (55)(56). Ces essais n'étaient pas inclus dans la dernière analyse présentée au GDG qui a servi à l'élaboration des recommandations.

Pour les patients présentant une forme bénigne de la COVID-19, le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus du plasma de convalescent par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt et leur degré de fiabilité. Cette synthèse des données probantes repose sur la méta-analyse en réseau évolutive (2) regroupant les données de 1602 patients inclus dans quatre ECR pour le résultat de mortalité ; les données examinées sont moins nombreuses pour les autres résultats, à l'exception des réactions allergiques (huit ECR, 243 patients). Voir la section 7 pour connaître la source des estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus.

Analyse de sous-groupes

Les analyses de sous-groupes d'intérêt suivantes ont été prédéfinies :

1. Âge : adultes (<70 ans) versus personnes âgées (>70 ans).
2. Gravité de la maladie (au moment de l'instauration du traitement) : bénigne versus grave ou critique.
3. Dose administrée : plasma de titré élevé versus de titre faible.

Lorsque des effets de sous-groupe ont été observés, ils n'étaient pas significatifs pour l'effet de la gravité de la maladie ($p = 0,80$) et de l'âge ($p = 0,84$) sur la mortalité et pour l'effet de la gravité de la maladie ($p = 0,17$) sur la ventilation mécanique.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Pas de plasma de convalescent	Intervention Plasma de convalescent	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité au plus proche de 90 jours	Odds ratio 0,83 (IC à 95 % : 0,43-1,46) D'après les données de 1602 patients provenant de 4 études ¹ (contrôlées randomisées)	3 pour 1000	2 pour 1000	Élevée²	Le plasma de convalescent n'a pas d'impact important sur la mortalité.
Différence : -1 pour 1000 (IC à 95 % : [-2 ; +1])					
Ventilation mécanique au plus proche de 90 jours	Odds ratio 0,71 (IC à 95 % : 0,18-1,77) D'après les données de 705 patients provenant de 3 études ³ (contrôlées randomisées)	6 pour 1000	4 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais élevé ⁴	Le plasma de convalescent n'a probablement pas d'incidence sur le recours à la ventilation mécanique.
Différence : -2 pour 1000 (IC à 95 % : [-5 ; +5])					
Œdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel (TRALI) à 28 jours	D'après les données de 1365 patients provenant de 4 études ⁵ (contrôlées randomisées)	0 pour 1000	0 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais élevé ⁶	Le plasma de convalescent n'entraîne probablement pas d'augmentation importante des cas de TRALI.
Différence : -0 pour 1000 (IC à 95 % : [-5 ; +6])					
Surcharge circulatoire associée à la transfusion (TACO) à 28 jours	D'après les données de 1442 patients provenant de 4 études ⁷ (contrôlées randomisées)	0 pour 1000	5 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais élevé ⁸	Le plasma de convalescent n'entraîne probablement pas d'augmentation importante des cas de TACO.
Différence : +5 pour 1000 (IC à 95 % : [-3 ; +12])					
Réactions allergiques à 28 jours	Odds ratio 3,25 (IC à 95 % : 1,27-9,3) D'après les données de 15 243 patients provenant de 8 études ⁹ (contrôlées randomisées)	3 pour 1000	10 pour 1000	Faible En raison de préoccupations concernant le risque de biais et d'imprécisions ¹⁰	Le plasma de convalescent n'entraîne probablement pas d'augmentation importante des cas de réactions allergiques.
Différence : +7 pour 1000 (IC à 95 % : [+1 ; +24])					

1. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [57], [58], [60], [61].
2. **Risque de biais : faible**. Le risque de biais dû à l'absence d'insu n'a pas conduit à une diminution du degré de fiabilité.

3. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [57], [58], [61].
4. **Risque de biais : élevé. Imprécisions : négligeables.** Les imprécisions n'ont pas conduit à une diminution du degré de fiabilité, car l'intervalle de crédibilité exclut tout effet bénéfique ou néfaste important.
5. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [58], [59], [62], [63].
6. **Risque de biais : élevé.** La plupart des patients ont été recrutés dans des études sans insu. **Imprécisions : négligeables.** Les imprécisions n'ont pas conduit à une diminution du degré de fiabilité, car l'intervalle de crédibilité exclut tout effet important et le risque de référence est très faible.
7. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [57], [59], [62], [63].
8. **Risque de biais : élevé.** La plupart des patients ont été recrutés dans des études sans insu. **Imprécisions : négligeables.** Les imprécisions n'ont pas conduit à une diminution du degré de fiabilité, car l'intervalle de crédibilité exclut tout effet important et le risque de référence est très faible.
9. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [57], [59], [60], [62], [63], [64], [65], [66].
10. **Risque de biais : élevé.** Deux essais (491 patients ; 3 % du nombre total) présentaient un risque de biais faible et six essais (14 910 patients), un risque de biais élevé. **Imprécisions : importantes.** Le GDG a convenu que l'intervalle de crédibilité ne permet pas d'écarter certaines préoccupations concernant les réactions allergiques tout en reconnaissant que le risque de référence est faible.

Chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19

Uniquement dans un cadre de recherche

Nous recommandons de ne pas administrer de plasma de convalescent en vue du traitement de patients atteints de la COVID-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique.
(Recommandé uniquement dans un cadre de recherche)

Informations pratiques

Le GDG a émis une recommandation contre l'utilisation de plasma de convalescent chez les patients qui présentent une forme grave ou critique de la COVID-19, hormis dans le cadre d'un essai clinique, et une recommandation forte contre l'administration de plasma de convalescent pour le traitement des patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19. De ce fait, nous ne détaillerons pas les nombreuses difficultés pratiques associées au plasma de convalescent, notamment : identification et recrutement des donneurs potentiels, collecte du plasma, stockage et distribution du plasma et perfusion du plasma de convalescent aux receveurs.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Chez les patients atteints d'une forme grave ou critique, le plasma de convalescent pourrait ne pas avoir d'impact important sur le taux de mortalité, le recours à la ventilation mécanique, le délai d'amélioration des symptômes, la durée de séjour à l'hôpital ou le nombre de jours sans ventilation.

Le plasma de convalescent n'entraîne probablement pas d'augmentation notable du risque de TRALI, de TACO ou de réactions allergiques. Cependant, toute transfusion de produits sanguins est associée à un risque d'effets néfastes bien que ceux-ci n'aient pas été mis en évidence dans la synthèse des données probantes.

Fiabilité des données probantes

La fiabilité concernant le taux de mortalité était faible en raison de préoccupations quant au caractère indirect des informations, du risque de biais et d'imprécisions. Le degré de fiabilité des données probantes a été diminué et jugé faible pour le recours à la ventilation mécanique, la durée de séjour à l'hôpital et le nombre de jours sans ventilateur en raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes, et pour le délai d'amélioration des symptômes compte tenu d'imprécisions très importantes.

La fiabilité a été jugée modérée pour le TRALI et la TACO, en raison d'un risque de biais élevé, et pour les réactions allergiques, compte tenu de préoccupations concernant le risque de biais et d'imprécisions.

Préférences et valeurs

Le GDG a déduit que, indépendamment des valeurs et préférences convenues (voir section 7), la quasi-totalité des patients bien informés refuserait de recevoir du plasma de convalescent compte tenu des données disponibles sur les effets bénéfiques et néfastes relatifs. Du point de vue de la population, la faisabilité, l'acceptabilité, l'équité et le coût sont d'autres éléments importants à prendre en compte (voir section 7).

Ressources et autres considérations

Acceptabilité et faisabilité

Le GDG a souligné que l'utilisation de plasma de convalescent nécessite des ressources importantes, notamment pour identifier les donneurs potentiels et les tester afin de vérifier qu'ils présentent des titres d'anticorps anti-SARS-CoV-2 suffisants et pour collecter le plasma des donneurs, le stocker, le transporter jusqu'au lieu où se trouve le receveur et l'administrer. En outre, ce processus est onéreux et exige beaucoup de temps.

Bien que la transfusion sanguine soit acceptée par une majeure partie de la population, un sous-ensemble refusera toute transfusion homologue. Enfin, la plupart des États et territoires ont adopté des réglementations strictes en matière de transfusion de produits sanguins.

Justification

À l'issue de longs débats, le GDG a décidé de formuler une recommandation contre l'utilisation du plasma de convalescent chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, hormis dans le cadre d'essais cliniques. Compte tenu du faible degré de fiabilité des données laissant supposer un effet léger ou nul sur le taux de mortalité, le recours à la ventilation mécanique et le délai d'amélioration des symptômes, des effets néfastes associés potentiels (même si la synthèse des données probantes n'apporte aucun élément dans ce sens, toute transfusion de produits sanguins est associée à un risque d'effets néfastes), le groupe a convenu que d'autres recherches s'intéressant à ces résultats importants pour les patients seraient précieuses. Cette orientation de la recherche sur les formes graves et critiques reposait également sur la faisabilité (les patients étant déjà hospitalisés) et sur le risque de référence en termes de mortalité et de recours nécessaire à l'assistance cardio-respiratoire (plus élevé chez ces patients). Le groupe a déterminé que les recherches à venir devraient s'intéresser en toute priorité aux produits de titre élevé et rendre compte du titre chez le donneur ainsi que du volume perfusé pour permettre une estimation de la dilution des titres chez le receveur. De même, le groupe a désigné les patients COVID-19 séronégatifs comme absolument prioritaires pour les futures recherches sur le plasma de convalescent.

Une recommandation de n'utiliser un médicament que dans le cadre d'essais cliniques est appropriée lorsque les données probantes sont de faible fiabilité et que les recherches futures sont susceptibles de réduire l'incertitude quant aux effets de l'intervention, et ce à un coût raisonnable.

Question clinique/PICO

- Population :** patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19
Intervention : plasma de convalescent
Comparaison : soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes sur le plasma de convalescent

Veillez vous reporter à la synthèse relative aux patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 ci-dessus. Elle fournit des informations sur la méta-analyse en réseau évolutive et les 16 essais inclus pour les différentes formes de la maladie et détaille les analyses de sous-groupes qui n'ont mis en évidence aucun effet crédible en fonction de l'âge, de la gravité de la maladie ou de la posologie de plasma de convalescent.

Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus du plasma de convalescent par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt pour les patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19, ainsi que leur degré de fiabilité. Cette synthèse des données probantes repose sur la méta-analyse en réseau évolutive (2) regroupant les données de 14 366 patients inclus dans 10 études pour le résultat de mortalité ; les données examinées sont moins nombreuses pour les autres résultats.

Estimations du risque de référence

Chez les cas graves ou critiques, l'estimation du risque de référence appliquée était de 13 % (130 pour 1000) pour le résultat critique de mortalité. À l'instar des autres recommandations connexes formulées dans les présentes orientations, cette estimation est dérivée de l'essai clinique SOLIDARITY mené chez des patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie, après ajustement sur les effets thérapeutiques des corticostéroïdes. Pour les autres résultats, la médiane du bras témoin des ECR ayant contribué aux données factuelles a été utilisée (voir section 7).

Analyse de sous-groupes

Les analyses de sous-groupes d'intérêt suivantes ont été prédéfinies :

1. Âge : adultes (<70 ans) versus personnes âgées (>70 ans).
2. Gravité de la maladie (au moment de l'instauration du traitement) : bénigne versus grave ou critique.
3. Dose administrée : plasma de titré élevé versus de titre faible.

Le nombre de données concernant les résultats d'intérêt était insuffisant dans la majorité des sous-groupes pour poursuivre les analyses de sous-groupes.

Lorsque des effets de sous-groupe ont été observés, ils n'étaient pas significatifs pour l'effet de la gravité de la maladie ($p = 0,80$) et de l'âge ($p = 0,84$) sur la mortalité et pour l'effet de la gravité de la maladie ($p = 0,17$) sur la ventilation mécanique.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Pas de plasma de convalescent	Intervention Plasma de convalescent	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité au plus proche de 90 jours	Odds ratio 0,92 (IC à 95 % : 0,7-1,12) D'après les données de 14 366 patients provenant de 10 études ¹ (contrôlées randomisées)	130 pour 1000	121 pour 1000	Très faible En raison de préoccupations concernant le caractère indirect des informations, d'un risque de biais et d'imprécisions ²	Le plasma de convalescent pourrait n'avoir que peu voire aucun effet sur le taux de mortalité.
Ventilation mécanique au plus proche de 90 jours	Odds ratio 0,92 (IC à 95 % : 0,46-1,68) D'après les données de 623 patients provenant de 5 études ³ (contrôlées randomisées)	86 pour 1000	80 pour 1000	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes ⁴	Le plasma de convalescent pourrait ne pas avoir d'impact sur le recours à la ventilation mécanique.
Œdème pulmonaire lésionnel aigu post- transfusionne I (TRALI) à 28 jours	D'après les données de 1365 patients provenant de 4 études ⁵ (contrôlées randomisées)	0 pour 1000	0 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais élevé ⁶	Le plasma de convalescent n'entraîne probablement pas d'augmentation importante des cas de TRALI.
Surcharge circulatoire associée à la transfusion (TACO) à 28 jours	D'après les données de 1442 patients provenant de 4 études ⁷ (contrôlées randomisées)	0 pour 1000	5 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais élevé ⁸	Le plasma de convalescent n'entraîne probablement pas d'augmentation importante des cas de TACO.
Réactions allergiques à 28 jours	Odds ratio 3,25 (IC à 95 % : 1,27-9,3) D'après les données de 15 243 patients provenant de 8 études ⁹ (contrôlées randomisées)	3 pour 1000	10 pour 1000	Faible En raison de préoccupations concernant le risque de biais et d'imprécisions ¹⁰	Le plasma de convalescent n'entraîne probablement pas d'augmentation importante des cas de réactions allergiques.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Pas de plasma de convalescent	Intervention Plasma de convalescent	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Délai d'amélioration des symptômes	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 472 patients provenant de 3 études ¹¹ (contrôlées randomisées)	15 (Moyenne)	15 (Moyenne)	Faible En raison d'imprécisions très importantes ¹²	Le plasma de convalescent pourrait ne pas avoir d'impact sur le délai d'amélioration des symptômes.
Durée de séjour à l'hôpital	Mesuré en : jours Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 1015 patients provenant de 7 études ¹³ (contrôlées randomisées)	11,7 jours (moyenne)	11 jours (moyenne)	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes ¹⁴	Le plasma de convalescent pourrait ne pas avoir d'impact sur la durée de séjour à l'hôpital.
Jours sans ventilation à 28 jours	Mesuré en : jours Plus le nombre est grand, mieux c'est D'après les données de 2859 patients provenant de 3 études ¹⁵ (contrôlées randomisées)	13,7 jours (moyenne)	13 jours (moyenne)	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes ¹⁶	Le plasma de convalescent pourrait ne pas avoir d'impact sur le nombre de jours sans ventilation.

1. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [60], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70].
2. **Risque de biais : élevé. Caractère indirect : une bonne part des informations. Imprécisions : importantes.** Intervalles de crédibilité incluant aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants.
3. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [59], [63], [66], [67], [69].
4. **Risque de biais : élevé. Imprécisions : importantes.** Le GDG a estimé que les intervalles de crédibilité justifiaient le déclassement d'un seul point en raison des imprécisions.
5. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [58], [59], [62], [63].
6. **Risque de biais : élevé.** La plupart des patients ont été recrutés dans des études sans insu. **Imprécisions : négligeables.** Les imprécisions n'ont pas conduit à une diminution du degré de fiabilité, car l'intervalle de crédibilité exclut tout effet important et le risque de référence est faible.
7. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [57], [59], [62], [63].
8. **Risque de biais : élevé.** La plupart des patients ont été recrutés dans des études sans insu. **Imprécisions : négligeables.** Les imprécisions n'ont pas conduit à une diminution du degré de fiabilité, car l'intervalle de crédibilité exclut tout effet important et le risque de référence est faible.
9. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [57], [59], [60], [62], [63], [64], [65], [66].
10. **Risque de biais : élevé.** Deux essais (491 patients ; 3 % du nombre total) présentaient un risque de biais faible et six essais (14 910 patients), un risque de biais élevé. **Imprécisions : importantes.** Le GDG a convenu que l'intervalle de crédibilité ne permet pas d'écarter certaines préoccupations concernant les réactions allergiques tout en reconnaissant que le risque de référence est faible.
11. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Référence à l'appui** : [63].
12. **Imprécisions : très importantes.**
13. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [62], [63], [66], [67], [68], [69], [70].
14. **Risque de biais : élevé.** L'insu était insuffisant dans toutes les études sauf une. **Imprécisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité ne permet pas d'exclure un effet bénéfique important bien que faible.
15. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Références à l'appui** : [62], [64], [66].
16. **Risque de biais : élevé.** La quasi-totalité des patients a été randomisée dans des essais sans insu. **Imprécisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité ne permet pas d'exclure un effet bénéfique important.

6.4.1 Mécanisme d'action

Le principal mécanisme d'action du plasma de convalescent repose sur le transfert à des patients atteints d'une infection active des anticorps neutralisants endogènes présents dans le plasma de patients précédemment infectés désormais rétablis (71). La plausibilité de ce mécanisme d'action impose donc que des concentrations en anticorps suffisantes soient conservées après dilution lors du passage du donneur au receveur. Le titre d'anticorps neutralisants dans le plasma du donneur comme le volume administré ont ainsi toutes les chances d'être des paramètres importants. Les données obtenues chez des hamsters dorés syriens ont démontré l'efficacité potentielle du plasma de convalescent contre le SARS-CoV-2 à un titre de 1:2560, mais pas de 1:320, après administration de 1 ml de plasma, ce qui peut être extrapolé à un volume administré de 300 ml chez l'être humain sur la base d'une volémie moyenne (72).

Si l'on examine les extrêmes des études cliniques portant sur le plasma de convalescent et précisant la dose (en titre d'anticorps neutralisants) et le volume administré, une dose de 200 ml devrait entraîner une dilution moyenne d'un facteur 25 tandis qu'une dose de 1000 ml devrait conduire à une dilution moyenne d'un facteur 5 des titres présents dans la circulation des donneurs (en supposant une volémie moyenne de 5 L [73]). Il faut en outre souligner que les concentrations (titres) d'anticorps neutralisants présents dans le plasma de convalescent varient fortement d'un donneur à l'autre et que différentes méthodologies peuvent être employées pour les mesurer (74).

Le titre d'anticorps, la méthodologie employée et le volume de plasma de convalescent administré sont extrêmement variables parmi les études qui ont exploré cette intervention dans le traitement de la COVID-19. En outre, dans certains essais, le titre d'anticorps retenu pour l'admissibilité était supérieur au titre d'anticorps dans le plasma du donneur réellement utilisé, des méthodologies différentes ayant été employées pour réaliser ces deux évaluations (p. ex., concentration en immunoglobulines totales pour les critères d'inclusion dans l'étude du donneur, puis évaluations du titre d'anticorps neutralisants spécifiques [55]). Il existe une incertitude manifeste concernant la dose d'anticorps neutralisants administrés dans différents essais :

Essais auprès de patients atteints d'une forme grave ou critique :

- Aucun seuil n'a été appliqué aux titres d'anticorps neutralisants des donneurs dans 9 études sur 16.
- Le titre d'anticorps du plasma du donneur n'a pas été consigné dans 12 essais sur 16, ce qui signifie qu'il pouvait être aussi bien élevé que faible. Néanmoins, dans 3 de ces essais, un seuil inférieur a été appliqué, avec un titre de 1:160 (2 essais) ou 1:400.
- L'essai de plus grande ampleur (RECOVERY) ne rendait pas du tout compte des titres d'anticorps chez les donneurs, mais seuls ceux présentant un titre supérieur à 1:100 étaient bons pour l'essai.
- Un essai (1/16) n'incluait aucune information sur le volume de plasma administré, qui a donc pu être indifféremment élevé ou faible.
- Les valeurs de volume et de titre du donneur n'étaient connues que dans 6 essais sur 16. Les titres des donneurs étaient de 1:80, 1:87, 1:300, 1:320, 1:526 et 1:640 avec des volumes de 300, 500, 400-600, 480 environ, 750-975 et 300 ml, respectivement (posologie estimée variant d'un facteur 6).

Essais auprès de patients atteints d'une forme bénigne :

- Trois essais seulement ont été menés chez des patients atteints d'une forme bénigne de la maladie, avec des titres d'anticorps de 1:40, 1:292 et 1:3200 et des volumes administrés de 250-300 ml, 400 ml et 250 ml, respectivement (posologie estimée variant d'un facteur 100).
- Deux essais ont porté aussi bien sur des cas bénins que graves ou critiques. L'un d'eux n'a consigné aucun titre d'anticorps et l'autre a utilisé un volume de plasma de 200-250 ±75 ml avec un titre de 1:160.

6.5 Association casirivimab/îmdévîmab (anticorps monoclonaux neutralisants) (publié le 24 septembre 2021)

Info-capsule

Les recommandations sur les anticorps monoclonaux (association casirivimab/îmdévîmab) chez les patients présentant une forme bénigne, grave ou critique de la COVID-19 ont été publiées le 24 septembre 2021 en tant que [sixième version](#) de ces orientations évolutives de l'OMS, ainsi que dans les [recommandations rapides](#) de la revue BMJ. Elles s'inspirent des résultats prépubliés de quatre essais inclus dans le protocole de référence randomisé adaptatif de plus grande ampleur portant sur les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie, ainsi que de l'essai RECOVERY mené auprès de patients atteints d'une forme grave ou critique (9)(10)(11). Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur le casirivimab et l'îmdévîmab dans cette neuvième version des orientations.

Après la publication d'une précédente recommandation conditionnelle sur l'association casirivimab/îmdévîmab, de nouvelles données précliniques ont été obtenues (voir la section « Mécanisme d'action ») (76). Une somme importante de données précliniques *in vitro*, confirmées par une évaluation *in vivo*, a mis en évidence le manque d'efficacité de l'association casirivimab/îmdévîmab contre le variant Omicron BA1 (voir la section « Mécanisme d'action »). L'association casirivimab/îmdévîmab n'est par conséquent plus recommandée en tant que traitement de la COVID-19, sauf lorsqu'un génotypage viral rapide est disponible et confirme l'infection par un variant du SARS-CoV-2 (tel que Delta) sensible à l'activité neutralisante de cette association d'anticorps monoclonaux.

Chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19

Recommandation conditionnelle

Mise à jour

Nous suggérons un traitement par l'association casirivimab/îmdévîmab, applicable aux patients les plus à risque d'hospitalisation et à condition qu'un génotypage viral confirme la présence d'un variant sensible du SARS-CoV-2 (c.-à-d. excluant le variant Omicron BA1) (*recommandation conditionnelle en faveur de l'administration*).

- *Bien que l'association casirivimab/îmdévîmab permette une importante réduction du risque relatif d'hospitalisation, l'effet bénéfique absolu est négligeable ou insignifiant chez tous les patients, à l'exception des patients les plus à risque, auxquels l'intervention devrait être réservée.*
- *Le groupe a identifié un risque d'hospitalisation pour COVID-19 inférieur à 10 % comme le seuil à partir duquel la plupart des personnes souhaiteraient recevoir l'association casirivimab/îmdévîmab.*
- *Faute d'outils crédibles permettant de prédire le risque d'hospitalisation chez les personnes atteintes de la COVID-19, les caractéristiques habituellement retenues pour les personnes les plus à risque incluent l'absence de vaccination, l'âge, les déficits immunitaires et/ou les maladies chroniques (p. ex. diabète sucré).*

Informations pratiques

Posologie et voie d'administration : la dose totale de l'association d'anticorps monoclonaux administrée par voie intraveineuse était variable dans les essais menés auprès de patients atteints de la forme bénigne de la COVID-19, avec une fourchette de 1200 mg à 8000 mg (de 600 mg à 4000 mg pour chaque anticorps). Une efficacité a été démontrée à toutes les doses, y compris la plus faible dose testée, à savoir la dose totale de 1200 mg (600 mg de chaque anticorps). Compte tenu de l'accès limité et des problèmes de ressources, les systèmes de santé seront confrontés à des choix concernant la dose de l'association casirivimab/îmdévîmab ainsi que la voie d'injection (intraveineuse ou sous-cutanée). Les discussions fournies dans la section relative à l'acceptabilité et à la faisabilité (sous « Des données probantes à la prise de décisions ») pourront éclairer le choix au sein de la fourchette possible de doses totales (de 1200 mg à 2400 mg).

Suivi : bien que les essais disponibles n'aient pas établi de manière convaincante que l'association casirivimab/îmdévîmab provoque des réactions allergiques, cette possibilité ne peut être totalement écartée. Ces médicaments doivent être administrés par l'intermédiaire d'un cathéter veineux à filtre intégré ou additionnel de 0,2 micron. Un suivi des patients est nécessaire après l'administration pour détecter tout signe d'anaphylaxie grave.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Chez les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie, il est probable que l'association casirivimab/imdévimab réduit le risque d'hospitalisation et la durée des symptômes. Il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables graves, y compris des réactions allergiques.

Fiabilité des données probantes

Le caractère indirect des données est lié essentiellement au faible nombre d'outils de prédiction mis au point de façon empirique qui sont disponibles pour établir le risque d'hospitalisation des patients, justifiant la diminution du degré de fiabilité des données probantes par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) (22). Le GDG a en outre estimé que les données présentaient un caractère indirect compte tenu de l'émergence possible de variants contre lesquels l'efficacité du traitement pourrait être réduite. Le GDG a donc diminué le degré de fiabilité des données probantes à modéré concernant l'hospitalisation et la durée des symptômes. Il a diminué le degré de fiabilité des données probantes à modéré pour les réactions allergiques en raison de leur imprécision, mais a considéré que l'absence d'effets indésirables graves est démontrée par des données très fiables.

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), le GDG a estimé que la quasi-totalité des patients bien informés habituellement à faible risque d'hospitalisation refuserait l'association casirivimab/imdévimab et que seuls les patients à plus haut risque (p. ex. non vaccinés, âgés ou immunodéprimés) opteraient pour le traitement.

L'offre limitée en association casirivimab/imdévimab par rapport au nombre de personnes infectées est une préoccupation majeure. Les membres du GDG ont répondu à une enquête dans laquelle ils ont donné leur avis sur l'ampleur de la réduction des hospitalisations nécessaire pour inciter les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie à utiliser l'association casirivimab/imdévimab. Les réponses du groupe laissent supposer que la majorité des patients présentant un risque d'hospitalisation supérieur à 10 %, et donc une réduction du risque absolu d'environ 6 %, choisiraient de recevoir le traitement, tandis que la majorité des patients présentant un risque inférieur le refuseraient. Une large majorité de patients présentant des risques nettement supérieurs à 10 % opteraient pour le traitement et une large majorité des patients présentant des risques nettement inférieurs le refuseraient.

Ressources et autres considérations

Acceptabilité et faisabilité

Le GDG a souligné que l'association casirivimab/imdévimab ne sera probablement pas disponible pour toutes les personnes qui, si elles en avaient la possibilité, choisiraient de la recevoir. Ceci vient étayer les recommandations de réserver l'association casirivimab/imdévimab aux patients les plus à risque d'hospitalisation.

Les principaux obstacles à la faisabilité incluent la production limitée de l'association casirivimab/imdévimab et, pour les patients en consultation externe, la nécessité d'une administration intraveineuse. Concernant cette dernière, il est probable que des centres de soins spécialisés disposant de quantités adéquates d'anticorps et d'un effectif suffisant pour assurer une administration sûre et efficace de l'intervention seront nécessaires. Pour que l'intervention soit largement adoptée, les systèmes de santé doivent s'employer à résoudre ces problèmes.

Choix d'une dose : différentes doses de l'association d'anticorps monoclonaux ont été utilisées dans les essais cliniques. Les systèmes de santé seront donc confrontés au choix de la dose à utiliser, qui peut être éclairé par les valeurs et les préférences. Si la priorité est de garantir que le plus grand nombre possible de personnes pourront bénéficier du traitement, la plus faible dose efficace utilisée dans les études chez les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie pourra être choisie, à savoir la dose totale de 1200 mg (600 mg de chaque anticorps) (77). Si la priorité est donnée à l'efficacité pour chaque personne recevant le traitement et à la réduction des risques d'apparition d'une résistance, une dose intraveineuse totale supérieure, de 2400 mg (1200 mg de chaque anticorps), pourra être choisie.

Voie d'administration : un questionnement semblable sur les valeurs et préférences survient lors du choix entre une administration intraveineuse — utilisée dans quatre essais inclus dans la méta-analyse en réseau évolutive (issus d'un protocole de référence randomisé adaptatif de plus grande ampleur) (78) — et une administration sous-cutanée, qui a été employée dans l'essai prophylactique (79). L'administration intraveineuse permet d'atteindre plus rapidement les concentrations maximales en médicaments que l'administration sous-cutanée. Néanmoins, ces deux voies offrent une

exposition supérieure au seuil thérapeutique proposé. Si la priorité est d'assurer une efficacité maximale chez chaque personne qui reçoit le traitement, l'administration intraveineuse peut être privilégiée. Si, en raison d'obstacles pratiques à l'administration intraveineuse dans une large population, la priorité est de veiller à ce que le plus grand nombre possible de personnes puisse bénéficier du traitement, l'administration sous-cutanée, dont l'accès est plus aisé, pourra être choisie à la place. Seule la dose la plus faible, à savoir une dose totale de 1200 mg (600 mg de chaque anticorps), peut être administrée par voie sous-cutanée.

Justification

La recommandation conditionnelle en faveur de l'utilisation de l'association casirivimab/imdévimab uniquement chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 les plus à risque d'hospitalisation repose à la fois sur les données probantes, les valeurs et préférences et la faisabilité. Bien que des données modérément fiables montrent une réduction importante du risque relatif d'hospitalisation, seule une minorité des patients les plus à risque sont susceptibles d'obtenir un effet bénéfique marqué. Dans le cadre des soins courants dispensés aux patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19, des outils font défaut pour identifier avec certitude les patients les plus à risque d'hospitalisation. Ces subtilités cliniques, associées à l'offre limitée en médicaments et à la nécessité d'une administration parentérale chez un groupe de patients classiquement pris en charge en ville, posent différentes difficultés qui devront être étudiées par les systèmes de santé.

Applicabilité

La possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants est actuellement incertaine, les essais contrôlés randomisés (ECR) ayant été menés auprès d'une population adulte. Le GDG n'a aucune raison de penser que les enfants atteints de la COVID-19 répondraient différemment à un traitement par l'association casirivimab/imdévimab. Toutefois, le risque d'hospitalisation est en général extrêmement faible chez l'enfant, et le GDG a estimé que, en l'absence d'une immunosuppression ou de tout autre facteur de risque important, les enfants ne doivent pas recevoir cette intervention.

Question clinique/PICO

Population : patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19

Intervention : association casirivimab/imdévimab

Comparaison : soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

Pour les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19, la méta-analyse en réseau évolutive (2) a porté sur les données groupées de quatre essais incluant 4722 patients randomisés pour recevoir l'association casirivimab/imdévimab ou les soins habituels (78). Tous les essais étaient enregistrés et avaient fait l'objet de prépublications à la date à laquelle le GDG a examiné les données. Le [tableau](#) présente les caractéristiques de l'essai.

Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus de l'association casirivimab/imdévimab par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19, ainsi que leur degré de fiabilité.

Facteurs spécifiques concernant les estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus

Concernant l'admission à l'hôpital, le principal résultat pris en compte dans la recommandation en faveur de l'association casirivimab/imdévimab, un risque de référence de 4,2 % (42 pour 1000), correspondant à la médiane du bras témoin des quatre ECR inclus, a été utilisé. Ces essais ont recruté des patients à haut risque d'hospitalisation afin d'augmenter la puissance statistique dans le but de détecter des effets thérapeutiques potentiels. Le risque de référence est donc nettement supérieur à celui de nombreux patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19.

Analyse de sous-groupes

Aucun signe d'un effet de sous-groupe sur l'âge ou sur le temps écoulé depuis l'apparition de la maladie n'a été identifié chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Pas d'association casirivimab/imdévimab	Intervention Association casirivimab/imdévimab	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 0,57 (IC à 95 % : 0,26-1,2) D'après les données de 4722 patients provenant de 4 études (contrôlées randomisées)	2 pour 1000	1 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations ¹	L'association casirivimab/imdévimab n'a pas d'effet important sur le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Odds ratio 0,22 (IC à 95 % : 0,03-1,21) D'après les données de 3432 patients provenant de 2 études (contrôlées randomisées)	4 pour 1000	1 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations ²	L'association casirivimab/imdévimab n'a probablement pas d'effet important sur le recours à la ventilation mécanique.
Admission à l'hôpital Risque dans les essais	Odds ratio 0,29 (IC à 95 % : 0,17-0,48) D'après les données de 4722 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	35 pour 1000	10 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations ³	L'association casirivimab/imdévimab réduit probablement les taux d'admission à l'hôpital.
Admission à l'hôpital Patients à haut risque	Odds ratio 0,29 (IC à 95 % : 0,17-0,48) D'après les données de 4722 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	60 pour 1000	18 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁴	L'association casirivimab/imdévimab réduit probablement les taux d'admission à l'hôpital.
Admission à l'hôpital Patients à plus haut risque	Odds ratio 0,29 (IC à 95 % : 0,17-0,48) D'après les données de 4722 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	100 pour 1000	31 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁵	L'association casirivimab/imdévimab réduit probablement les taux d'admission à l'hôpital.
Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	D'après les données de 5284 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	2 pour 1000	1 pour 1000	Élevée	L'association casirivimab/imdévimab n'entraîne pas d'augmentation importante des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux.
Réactions allergiques	D'après les données de 15 406 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	3 pour 1000	9 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ⁶	L'association casirivimab/imdévimab n'entraîne probablement pas d'augmentation importante des réactions allergiques.
Délai d'amélioration des symptômes	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 3084 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	14 (Moyenne)	9,9 (Moyenne)	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁷	L'association casirivimab/imdévimab réduit probablement le délai d'amélioration des symptômes.
Durée d'hospitalisation (patient non hospitalisé à l'entrée dans l'étude)	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 111 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	9,6 (Moyenne)	8,2 (Moyenne)	Faible En raison d'imprécisions très importantes ⁸	L'association casirivimab/imdévimab pourrait ne pas avoir d'effet important sur la durée d'hospitalisation.

1. **Caractère indirect : une bonne part des informations.** Il existe une forte variabilité du risque de référence de décès entre les patients. L'association casirivimab/imdévimab peut apporter un effet bénéfique important aux patients à plus haut risque de décès.

2. **Caractère indirect : une bonne part des informations.** Il existe une forte variabilité du risque de référence pour le recours à la ventilation mécanique entre les patients. L'association casirivimab/imdévimab peut apporter un effet bénéfique important aux patients à plus haut risque de devoir recourir à la ventilation mécanique.
3. **Caractère indirect : une bonne part des informations.** Différences entre la population d'intérêt et la population étudiée : les souches prédominantes actuellement en circulation ne sont pas celles qui circulaient au moment où les études ont été réalisées.
4. **Caractère indirect : une bonne part des informations.** Différences entre la population d'intérêt et la population étudiée : les souches prédominantes actuellement en circulation ne sont pas celles qui circulaient au moment où les études ont été réalisées.
5. **Caractère indirect : une bonne part des informations.** Différences entre la population d'intérêt et la population étudiée : les souches prédominantes actuellement en circulation ne sont pas celles qui circulaient au moment où les études ont été réalisées.
6. **Imprécisions : importantes.**
7. **Caractère indirect : une bonne part des informations.** Différences entre la population d'intérêt et la population étudiée : les souches prédominantes actuellement en circulation ne sont pas celles qui circulaient au moment où les études ont été réalisées.
8. **Imprécisions : très importantes.**

Chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19

Recommandation conditionnelle	Mise à jour
<p>Nous suggérons un traitement par l'association casirivimab/imdévimab, applicable aux patients séronégatifs et à condition qu'un génotypage viral confirme la présence d'un variant sensible du SARS-CoV-2 (c.-à-d. excluant le variant Omicron BA1) (<i>recommandation conditionnelle en faveur de l'administration</i>).</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Les effets bénéfiques de l'association casirivimab/imdévimab n'ayant été observés que chez les patients séronégatifs, les cliniciens devront identifier ces patients au moyen de tests crédibles disponibles au point d'intervention pour appliquer convenablement cette recommandation (voir la section « Des données probantes à la prise de décisions »).</i> • <i>L'association casirivimab/imdévimab doit être administrée en sus des soins habituels actuels, qui incluent les corticostéroïdes et les antagonistes de l'IL-6.</i> 	

Informations pratiques

Posologie et voie d'administration : dans l'essai RECOVERY mené auprès de patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, l'administration intraveineuse de l'association d'anticorps monoclonaux a porté sur une dose totale de 8000 mg (4000 mg de chaque anticorps). Dans les quatre essais menés auprès de patients atteints d'une forme bénigne de la maladie (inclus dans un protocole de référence randomisé adaptatif de plus grande ampleur), la dose totale administrée par voie intraveineuse était comprise entre 1200 mg et 8000 mg. Compte tenu de l'accès limité et des problèmes de ressources, les systèmes de santé seront confrontés à un choix concernant la dose de casirivimab/imdévimab. Les discussions fournies dans la section relative à l'acceptabilité et à la faisabilité (sous « Des données probantes à la prise de décisions ») pourront éclairer le choix au sein de la fourchette possible de doses totales (de 2400 mg à 8000 mg).

Test de diagnostic : la nécessité d'identifier les patients séronégatifs au moment de la consultation pour une forme grave ou critique de la COVID-19 justifie l'utilisation de tests sérologiques rapides présentant des caractères de performance adéquats. Les systèmes de santé devront mettre en œuvre ces tests, comme exposé dans la section « Acceptabilité et faisabilité ».

Suivi : bien que les essais disponibles n'aient pas établi de manière convaincante que l'association casirivimab/imdévimab provoque des réactions allergiques, cette possibilité ne peut être totalement écartée. Ces médicaments doivent être administrés par l'intermédiaire d'un cathéter veineux à filtre intégré ou additionnel de 0,2 micron. Un suivi des patients est nécessaire après la perfusion pour détecter tout signe de réaction allergique.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Dans la population globale de patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, l'association casirivimab/imdévimab pourrait ne pas avoir d'impact sur le taux de mortalité, et l'impact sur la ventilation mécanique et la durée d'hospitalisation est très incertain.

Un effet de sous-groupe crédible a démontré que l'association casirivimab/imdévimab réduit probablement le taux de mortalité chez les patients séronégatifs, les effets absolus étant compris entre 39 décès en moins pour 1000 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 62 à 13 décès en moins) chez les patients gravement atteints et 69 décès en moins (IC à 95 % : de 110 à 23 décès en moins) chez les patients en état critique. Chez les patients séronégatifs, l'intervention pourrait réduire le recours à la ventilation mécanique (estimation des effets absolus : 42 cas en moins pour 1000 ; IC à 95 % : de 74 à 6 cas en moins). En dehors de cet effet de sous-groupe crédible pour le statut sérologique, aucun signe d'effets de sous-groupe n'a été identifié concernant l'âge ou le temps écoulé depuis l'apparition de la maladie chez les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie, ou concernant l'âge, le temps écoulé depuis l'apparition de la maladie et le degré de gravité chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie.

Fiabilité des données probantes

Chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, les données probantes en matière de mortalité ont été jugées peu fiables en raison de leur imprécision et de la forte probabilité que l'association casirivimab/imdévimab ait des effets très différents chez les patients séronégatifs et séropositifs inclus dans la population globale de l'étude. Chez ces patients, les données probantes concernant l'impact de l'intervention sur le recours nécessaire à la ventilation mécanique et sur la durée d'hospitalisation étaient très peu fiables compte tenu du risque de biais additionnel.

Chez les patients séronégatifs atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, les données probantes relatives à la mortalité ont été jugées modérément fiables en raison de problèmes d'imprécision (l'intervalle de confiance inclut des effets observés de seulement 14 pour 1000, que certains patients pourraient percevoir comme insignifiants) et du caractère indirect des informations (des variants sur lesquels les anticorps de l'association casirivimab/imdévimab pourraient avoir un effet réduit peuvent apparaître). Concernant la ventilation mécanique, le GDG a souligné qu'un risque de biais lié à l'absence d'insu venait s'ajouter et a donc classé les données comme peu fiables. Pour la durée d'hospitalisation, le GDG a également mis en évidence des imprécisions très importantes, entraînant une très faible fiabilité des données.

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), le GDG a estimé que la majorité, voire la totalité, des patients bien informés atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 qui sont séronégatifs choisirait de recevoir l'association casirivimab/imdévimab. Il y a de fortes chances pour que les autres patients — dont la sérologie est positive ou incertaine — refusent l'intervention.

Bien que le GDG se soit essentiellement intéressé au point de vue du patient, il a également pris en compte une perspective plus large (population) dans laquelle la faisabilité, l'acceptabilité, l'équité et le coût sont des considérations importantes. Dans ce cas, les questions de faisabilité ont joué un rôle important dans la recommandation conditionnelle. Pour les patients atteints d'une forme grave ou critique, l'offre limitée en traitements comme la nécessité de réaliser des tests sérologiques dans le cadre de la prise de décision clinique pour identifier les patients séronégatifs se sont avérées importantes.

Ressources et autres considérations

Coût et offre

Compte tenu du coût de l'association casirivimab/imdévimab et de l'offre ainsi que des difficultés liées aux tests sérologiques, les obstacles pour garantir un accès à ce traitement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire peuvent s'avérer considérables. Par conséquent, la suggestion du groupe de limiter l'intervention aux patients séronégatifs peut exacerber les inégalités en matière de santé. D'autre part, compte tenu de l'effet bénéfique démontré pour les patients, les recommandations devraient inciter la mobilisation de tous les mécanismes possibles dans le but d'améliorer l'accès global à cette intervention. Chaque pays peut formuler ses orientations en tenant compte des ressources disponibles et prioriser les options thérapeutiques en conséquence.

Acceptabilité et faisabilité

Il y a de fortes chances pour que l'approvisionnement en association casirivimab/imdévimab soit limité, conduisant à des problèmes d'accessibilité, voire à des rationnements. En outre, les effets bénéfiques sont conditionnés à la détermination du statut sérologique des patients au moment de la consultation pour une forme grave ou critique de la COVID-19. La mise à disposition de tests sérologiques rapides et précis, tout comme la posologie et la voie d'administration des médicaments, sont donc des facteurs clés que les systèmes de santé devront prendre en compte.

Tests sérologiques rapides : des tests présentant des caractères de performance analogues à ceux du test étalon de référence utilisé pour identifier les patients séronégatifs dans l'essai RECOVERY, c.-à-d. le test immuno-enzymatique par fluorescence d'Oxford permettant de détecter les immunoglobulines sériques dirigées contre la protéine Spike du SARS-CoV-2, avec un seuil arbitraire déterminé au moyen d'un panel de contrôles positifs, sont disponibles à un coût potentiellement abordable. Certains tests à flux latéral pourraient convenir et donnent généralement des résultats au bout de plusieurs minutes (80)(81)(82). Les systèmes de santé doivent néanmoins acquérir une expertise pour le choix et la mise en œuvre d'un ou plusieurs tests rapides, en optant pour ceux qui conviennent le mieux à leur environnement.

Choix d'une dose : l'essai clinique mené auprès de patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie (RECOVERY) a testé une dose totale de 8000 mg (4000 mg de chaque anticorps) de l'association casirivimab/îmdévîmab. Les essais cliniques menés chez des patients atteints d'une forme bénigne ont utilisé des doses totales de 1200 mg à 8000 mg (600 mg à 4000 mg de chaque anticorps), avec des effets comparables sur la baisse du besoin d'hospitalisation. Les profils pharmacocinétiques de l'association casirivimab/îmdévîmab chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 ont été obtenus à des doses totales comprises entre 1200 mg et 8000 mg (600 mg à 4000 mg de chaque anticorps monoclonal) (78). Cette étude a démontré que les concentrations thérapeutiques cibles étaient rapidement atteintes dans le sérum et maintenues pendant 28 jours, même à la dose totale la plus faible de 1200 mg (600 mg de chaque anticorps), bien que les concentrations sériques en médicaments aient nettement varié d'une personne à l'autre. Par conséquent, un effet bénéfique identique pourrait être obtenu en utilisant des doses inférieures à celles adoptées dans l'essai RECOVERY (dose totale de 8000 mg) pour traiter les patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie. D'autre part, il est théoriquement plausible, bien que cela n'ait pas été testé, que les différences pharmacocinétiques observées chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie, par comparaison aux formes bénignes, réduisent l'exposition aux médicaments (voir la section « Mécanisme d'action »). Ceci augmenterait le risque d'exposition sous-optimale aux médicaments chez certaines personnes et pourrait accroître le risque d'échec thérapeutique et d'apparition d'une résistance virale.

Compte tenu du manque de données cliniques sur le traitement des patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie à des doses inférieures à 8000 mg, le choix de la dose à utiliser peut reposer en partie sur les valeurs et les préférences. Si la priorité est donnée à l'efficacité pour chaque personne recevant le traitement et à la réduction des risques d'apparition d'une résistance, la dose intraveineuse totale de 8000 mg (4000 mg de chaque anticorps) pourra être choisie. Si, compte tenu de l'offre limitée en ces médicaments et de leur coût élevé, la priorité est de garantir que le plus grand nombre possible de personnes pourra bénéficier du traitement, l'administration intraveineuse d'une dose totale minimale de 2400 mg (1200 mg de chaque anticorps) pourra être favorisée.

En période de pénurie de médicaments, il peut être nécessaire de prioriser l'utilisation de l'association casirivimab/îmdévîmab par l'intermédiaire d'un système de triage clinique. Une option consiste à donner la priorité aux patients qui présentent le risque de mortalité de référence le plus élevé (p. ex., ceux atteints d'une forme critique plutôt que grave de la COVID-19), pour lesquels le bénéfice absolu du traitement est donc le plus important. Par exemple, malgré des effets relatifs uniformes avec l'association casirivimab/îmdévîmab chez les patients séronégatifs (odds ratio [OR] : 0,85 pour la mortalité), la réduction du risque absolu de mortalité serait de 69 décès en moins pour 1000 (IC à 95 % : de 110 à 23 décès en moins) pour les cas critiques et de 39 décès en moins pour 1000 (IC à 95 % : de 62 à 13 décès en moins) pour les cas graves.

D'autres suggestions pour la priorisation, qui manquent de données probantes directes, consistent à prioriser l'association casirivimab/îmdévîmab des patients dont l'état clinique se détériore activement et à éviter ce traitement chez ceux présentant une défaillance multiviscérale établie (pour lesquels l'effet bénéfique est susceptible d'être inférieur).

Justification

Chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie, la recommandation conditionnelle en faveur de l'utilisation de l'association casirivimab/îmdévîmab reflète la probabilité que les effets bénéfiques soient limités aux patients séronégatifs. Dans l'essai RECOVERY, dont sont issues toutes les données probantes relatives aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie, le statut sérologique de référence a été évalué lors d'une analyse préétablie, mais rétrospective s'appuyant sur un dosage en laboratoire des anticorps anti-protéine Spike. Pour transposer les résultats de l'essai en pratique clinique, une évaluation du statut sérologique devra être intégrée dans un cycle de décision clinique *avant* l'administration du traitement. Ceci suppose une identification rapide du statut sérologique au moment de l'apparition d'une forme grave ou critique de la maladie afin d'orienter l'utilisation dans cette population.

Plusieurs tests rapides relativement économiques présentant des caractères de performance adéquats sont disponibles. Leur utilisation devrait s'intensifier dans les environnements où l'association casirivimab/îmdévîmab est mise à disposition en vue de l'administration à ces patients.

Applicabilité

Aucun des ECR inclus ne recrutait d'enfants. De ce fait, la possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants est actuellement incertaine. Heureusement, très peu d'enfants développent une forme critique de la COVID-19. Dans les rares cas où cela survient, les enfants séronégatifs pourraient tirer un bénéfice de l'association casirivimab/imdévimab. Le manque de données a empêché le GDG d'établir des recommandations spécifiques pour d'autres populations particulières, comme les femmes enceintes.

Question clinique/PICO

Population : patients séronégatifs atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19
Intervention : association casirivimab/imdévimab
Comparaison : soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

La méta-analyse en réseau évolutive repose sur un essai de grande ampleur (RECOVERY) mené auprès de patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie ayant inclus 9785 patients, dont la plupart ont reçu des corticostéroïdes (83). L'essai était enregistré et avait fait l'objet de prépublications à la date à laquelle le GDG a examiné les données. Le [tableau](#) présente les caractéristiques de l'essai.

Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus de l'association casirivimab/imdévimab par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 ayant un statut séronégatif, ainsi que leur degré de fiabilité.

Facteurs spécifiques concernant les estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus

Chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, l'estimation du risque de référence appliquée était de 13 % (130 pour 1000) pour le résultat critique de mortalité. À l'instar des autres recommandations connexes formulées dans les présentes orientations, cette estimation est dérivée de l'essai clinique SOLIDARITY mené chez des patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie, après ajustement sur les effets thérapeutiques des corticostéroïdes.

Pour éclairer les estimations du risque de référence de décès chez les patients séronégatifs, le bras témoin de l'essai RECOVERY a été identifié comme étant la meilleure source. Par rapport à la population globale de l'étude, le risque de décès était nettement supérieur chez les patients séronégatifs, qu'ils soient atteints d'une forme grave de la maladie (26 % ; 260 pour 1000) ou qu'ils soient en état critique (46 % ; 460 pour 1000). Par conséquent, les patients séronégatifs constituent une population à très haut risque, ce qui conduit à de nettes réductions du risque absolu de décès (3,9 % en cas de maladie grave et 6,9 % en cas d'état critique) malgré la modeste réduction du risque relatif (15 %).

Analyse de sous-groupes

Un effet de sous-groupe très crédible a démontré que l'association casirivimab/imdévimab réduit probablement le taux de mortalité chez les patients séronégatifs, mais pas chez les patients séropositifs.

La crédibilité de l'effet de sous-groupe a été évaluée au moyen de l'outil ICEMAN (84). Les éléments suivants étayaient fortement la crédibilité de l'effet de sous-groupe : hypothèse a priori avec valence définie ; nombre restreint de ces types d'hypothèses ; données probantes reposant sur une comparaison intra-étude ; supposition d'un effet de sous-groupe semblable sur la ventilation mécanique et valeur p de l'interaction de 0,001.

La Figure 2 présente le graphique en forêt qui illustre l'estimation ponctuelle et l'intervalle de confiance des effets sur la mortalité chez les patients à statut séropositif et séronégatif, mettant en évidence un effet bénéfique chez les patients à statut séronégatif, ce qui laisse supposer un effet néfaste chez les patients à statut séropositif, et une absence de chevauchement des intervalles de confiance, un résultat correspondant à la valeur $p = 0,001$ dans le test d'interaction (83).

Fig. 2. Mortalité chez les patients séropositifs et séronégatifs atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19

Résultat, sous-groupe	REGEN-COV	Soins habituels	RR (IC à 95 %)
Décès dans les 28 jours ($\chi_1^2 = 10,1$; $p = 0,001$)			
Sérologie négative	396/1633 (24 %)	451/1520 (30 %)	0,80 (0,70-0,91)
Sérologie positive	411/2636 (16 %)	383/2636 (15 %)	1,09 (0,95-1,26)
Sérologie inconnue	137/570 (24 %)	192/790 (24 %)	0,98 (0,78-1,22)
Tous les participants	944/4839 (20 %)	1026/4946 (21 %)	0,94 (0,86-1,03)

IC : intervalle de confiance, RR : risque relatif.

Des données probantes très peu fiables laissent entrevoir la possibilité d'une réduction de la durée d'hospitalisation chez les patients séronégatifs. En dehors des effets de sous-groupe sur le statut sérologique signalés, aucun signe d'effets de sous-groupe sur l'âge, le temps écoulé depuis l'apparition de la maladie et le degré de gravité (en comparant les patients atteints d'une forme grave de la maladie et ceux en état critique) n'a été identifié.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Pas d'association casirivimab/ imdévimab	Intervention Association casirivimab/ imdévimab	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité Forme grave	Risque relatif 0,85 (IC à 95 % : 0,76-0,95) D'après les données de 2823 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	260 pour 1000	221 pour 1000	Modérée En raison de préoccupations quant aux imprécisions et au caractère indirect des informations ¹	L'association casirivimab/ imdévimab réduit probablement le taux de mortalité.
Taux de mortalité Forme critique	Risque relatif 0,85 (IC à 95 % : 0,76-0,95) D'après les données de 2823 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	460 pour 1000	391 pour 1000	Modérée En raison de préoccupations quant aux imprécisions et au caractère indirect des informations ²	L'association casirivimab/ imdévimab réduit probablement le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Risque relatif 0,87 (IC à 95 % : 0,77-0,98) D'après les données de 2410 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	320 pour 1000	278 pour 1000	Faible En raison de préoccupations concernant le risque de biais, d'imprécisions et du caractère indirect des informations ³	L'association casirivimab/ imdévimab pourrait réduire le recours à la ventilation mécanique.
Durée d'hospitalisation	D'après les données de 3153 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	La durée médiane du séjour à l'hôpital était raccourcie de 4 jours avec l'association casirivimab/ imdévimab (13 jours contre 17 jours).		Très faible En raison d'un risque de biais élevé, du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions très importantes ⁴	L'impact sur la durée d'hospitalisation est très incertain.

- 1. Imprécisions : importantes.** Une seule étude.
- 2. Imprécisions : importantes.** Une seule étude.
- 3. Risque de biais : élevé. Imprécisions : importantes.**
- 4. Risque de biais : élevé. Caractère indirect : une bonne part des informations. Imprécisions : très importantes.**

Question clinique/PICO

- Population :** patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19
- Intervention :** association casirivimab/imdévimab
- Comparaison :** soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

La synthèse des données probantes issue de la méta-analyse en réseau repose sur un essai de grande ampleur (RECOVERY) mené auprès de patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie ayant inclus 9785 patients, dont la plupart ont reçu des corticostéroïdes (83). L'essai était enregistré et avait fait l'objet de prépublications à la date à laquelle le GDG a examiné les données. Le [tableau](#) présente les caractéristiques de l'essai.

Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus de l'association casirivimab/imdévimab par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, ainsi que leur degré de fiabilité.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Association casirivimab/ imdévimab	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité Forme critique ou grave de la maladie	Odds ratio 0,94 (IC à 95 % : 0,86-1,03) D'après les données de 9785 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	130 pour 1000	122 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions ¹	L'association casirivimab/ imdévimab pourrait ne pas avoir d'effet important sur le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Odds ratio 0,95 (IC à 95 % : 0,87-1,04) D'après les données de 6637 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	86 pour 1000	82 pour 1000	Très faible En raison d'un risque de biais élevé, du caractère indirect des informations et d'imprécisions ²	L'impact sur le recours à la ventilation mécanique est très incertain.
Réactions allergiques	D'après les données de 15 406 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	3 pour 1000	9 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ³	L'association casirivimab/ imdévimab n'entraîne probablement pas d'augmentation importante des réactions allergiques.
Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	D'après les données de 5284 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	2 pour 1000	1 pour 1000	Élevée	L'association casirivimab/ imdévimab n'entraîne pas d'augmentation importante des effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Association casirivimab/ imdevimab	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Durée d'hospitalisation	D'après les données de 9785 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	La durée médiane d'hospitalisation (10 jours) était identique pour les patients des deux groupes.		Très faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions très importantes ⁴	L'impact sur la durée d'hospitalisation est très incertain.

1. **Caractère indirect : une bonne part des informations. Imprécisions : importantes.**
2. **Risque de biais : élevé. Caractère indirect : une bonne part des informations. Imprécisions : importantes.**
3. **Imprécisions : importantes.**
4. **Risque de biais : élevé. Imprécisions : très importantes.**

6.5.1 Mécanisme d'action

Le casirivimab et l'imdevimab sont deux anticorps totalement humains (REGN10933 et REGN10987). Leur mécanisme d'action est très plausible : ils se lient à la protéine Spike du SARS-CoV-2 (85) et ont fait preuve d'une activité antivirale chez les singes rhésus et les hamsters dorés syriens (86). Chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19, les données pharmacocinétiques montrent que des concentrations antivirales des deux anticorps sont atteintes et maintenues pendant au moins 28 jours après l'administration intraveineuse des anticorps associés, à une dose totale supérieure ou égale à 1200 mg (600 mg de chaque anticorps) (42). Des concentrations antivirales sont également obtenues et maintenues avec une dose totale de 1200 mg (600 mg de chaque anticorps) administrée par voie sous-cutanée à des personnes non infectées à des fins prophylactiques (79). La demi-vie des deux anticorps est comprise entre 25 et 37 jours. Aucune donnée n'est disponible actuellement concernant la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab dans les formes graves et critiques de la COVID-19. Ces données sont importantes, car une baisse des concentrations sériques d'autres anticorps monoclonaux a été signalée en cas d'inflammation systémique, en corrélation avec les taux d'albumine et de protéine C-réactive (87). Les données disponibles laissent également supposer que, lorsque ces anticorps sont administrés ensemble, ils demeurent actifs contre les variants préoccupants actuellement en circulation (88).

Bien que ce mécanisme d'action soit plausible, il a été suggéré que l'administration pourrait avoir des effets différentiels chez les patients qui ont fabriqué leurs propres anticorps anti-protéine Spike du SARS-CoV-2 (ci-après désignés comme séropositifs) par rapport aux autres patients (ci-après désignés comme séronégatifs). Il a été supposé que les effets pourraient être plus importants chez les personnes séronégatives qui n'ont pas encore monté de réponse humorale efficace ou se limiter à ces personnes.

Les données décrivant la neutralisation *in vitro* de différents variants par les anticorps monoclonaux sont réunies sur le portail OpenData NCATS des Instituts nationaux de la Santé (<https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>). Plusieurs rapports démontrent que la neutralisation *in vitro* d'un pseudovirus contenant la protéine Spike du variant Omicron BA1 et la neutralisation *in vitro* du véritable variant Omicron BA1 diminuent considérablement ou sont perdues lorsque le casirivimab et l'imdevimab sont utilisés séparément et sont complètement perdues lorsque ces deux anticorps monoclonaux sont associés. En outre, l'association de casirivimab et d'imdevimab n'a aucun impact sur l'ARN viral sous-génomique dans les poumons ou le cornet nasal chez la souris transgénique ACE2-K18 humain infectée par le variant Omicron BA1 (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.23.477397v1.full.pdf+html>). Les données précliniques actuellement disponibles ne vont donc pas dans le sens d'une activité de l'association casirivimab/imdevimab contre le variant Omicron BA1.

6.6 Antagonistes de l'IL-6 (publié le 6 juillet 2021)

Info-capsule

Les recommandations sur les antagonistes de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab) ont été publiées le 6 juillet 2021 en tant que [cinquième version](#) de ces orientations évolutives de l'OMS, ainsi que dans les [recommandations rapides](#) de la revue BMJ. Cette version faisait suite à la publication des essais RECOVERY et REMAP-CAP à partir de février 2021, et de nouvelles données portant sur 1020 patients randomisés vers le tocilizumab ou le sarilumab dans REMAP-CAP ont été communiquées à l'OMS le 1^{er} juin 2021. Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur les antagonistes de l'IL-6 dans cette neuvième version des orientations.

L'OMS a émis une recommandation forte pour l'administration d'inhibiteurs de JAK, en particulier du baricitinib, aux patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19. Un antagoniste de l'IL-6 et le baricitinib ne doivent pas être administrés de manière concomitante, mais doivent être considérés comme des choix de traitement différents. Ces nouveaux éléments sont décrits dans la section « Justification » pour la recommandation en faveur des antagonistes de l'IL-6 et n'ont pas été modifiés dans cette neuvième version des orientations.

Patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19

Recommandation forte :
administration recommandée

Nous recommandons le traitement avec des antagonistes de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab). (*Recommandation forte : administration recommandée*)

- *Les corticostéroïdes ont déjà été fortement recommandés chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (voir section 6.11), et nous recommandons que les patients répondant à ces critères de gravité reçoivent désormais des corticostéroïdes ainsi que des antagonistes de l'IL-6.*
- *Le baricitinib, un inhibiteur de JAK, est désormais recommandé chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (voir section 6.2). Un antagoniste de l'IL-6 et le baricitinib ne doivent pas être administrés de manière concomitante, mais doivent être considérés comme des choix de traitement différents. Le choix du baricitinib ou d'un antagoniste de l'IL-6 dépendra de l'offre ainsi que des facteurs cliniques et contextuels (voir la section « Justification »).*

Informations pratiques

Voie d'administration : les antagonistes de l'IL-6 sont administrés par voie intraveineuse pour traiter les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 ; l'administration en injection sous-cutanée n'est pas utilisée dans ces cas. Le traitement par antagonistes de l'IL-6 doit être administré en association avec des corticostéroïdes systémiques, qui peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse. Il convient de noter que si la biodisponibilité des antagonistes de l'IL-6 est élevée, les patients en état critique peuvent être incapables d'absorber des médicaments en raison d'un dysfonctionnement intestinal.

Durée : le tocilizumab et le sarilumab sont administrés en doses intraveineuses uniques, généralement en l'espace d'une heure. Une seconde dose peut être administrée 12 à 48 heures après la première dose ; cela a été proposé de manière variable dans les essais cliniques majeurs, à la discrétion des cliniciens traitants si la réponse clinique était jugée inadéquate. La durée d'administration de corticostéroïdes systémiques concomitants est généralement de 10 jours au maximum, mais peut s'étendre de 5 à 14 jours.

Dose : la dose de tocilizumab est de 8 mg par kilogramme de poids corporel réel, sans dépasser 800 mg. La dose de sarilumab est le plus souvent de 400 mg, comme celle utilisée dans le cadre de l'essai REMAP-CAP. À l'heure actuelle, aucun ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale n'est justifié pour ces deux médicaments.

Suivi : procéder aux analyses sanguines de routine, notamment numération des neutrophiles, plaquettes, transaminases et bilirubine totale, avant la mise en route du traitement. Tous les patients doivent être surveillés pour l'apparition de manifestations cliniques associées à l'infection, étant donné le risque accru associé à l'immunosuppression en plus des corticostéroïdes systémiques. Les patients qui sont traités à plus long terme avec des antagonistes de l'IL-6 sont à risque de contracter une tuberculose active, des infections fongiques invasives et des agents pathogènes opportunistes. Les risques et les effets bénéfiques associés au traitement doivent être soigneusement évalués chez les patients qui présentent une infection grave active autre que la COVID-19, et la prudence s'impose quand le tocilizumab est administré à des patients qui ont des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques, ou des affections sous-jacentes qui pourraient les prédisposer aux infections.

Calendrier : le traitement par les antagonistes de l'IL-6 doit être instauré conjointement aux corticostéroïdes systémiques ; le moment précis du début du traitement au cours de l'hospitalisation ou de l'évolution de la maladie n'est pas indiqué. Cela étant, les essais cités ont instauré le traitement au commencement de l'hospitalisation, et les cliniciens peuvent envisager cette approche le cas échéant. Se reporter à la section relative aux implications sur le plan des ressources, de l'équité et des droits humains.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Sur la base de données probantes fiables, les antagonistes de l'IL-6 réduisent la mortalité et le recours nécessaire à la ventilation mécanique. Des données probantes peu fiables suggèrent que ces médicaments peuvent également réduire la durée de la ventilation mécanique et de l'hospitalisation (3)(89)(90).

Les données probantes concernant le risque d'événements indésirables graves (EIG) sont incertaines. Des données probantes peu fiables ont suggéré que le risque d'infection bactérienne dans le contexte d'un traitement immunosuppresseur par des antagonistes de l'IL-6 peut être semblable à celui qui est associé aux soins habituels (1). Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) craignait cependant que la synthèse des données probantes puisse sous-représenter les risques associés à ce type de traitement, compte tenu du suivi à court terme effectué par la plupart des essais et de la difficulté à relever avec précision les événements indésirables comme les infections bactériennes ou fongiques. De plus, les essais sur les antagonistes de l'IL-6 qui éclairent cette recommandation ont pour la plupart été réalisés dans des pays à revenu élevé où le risque de certaines complications infectieuses peut être moindre que dans d'autres parties du monde, mettant en question la généralisabilité des données sur les événements indésirables. Aucune donnée n'était disponible sur le risque différentiel d'effets néfastes selon que les patients recevaient une ou deux doses d'un antagoniste de l'IL-6.

Les analyses de sous-groupes n'ont indiqué aucune modification de l'effet en fonction du médicament administré (sarilumab ou tocilizumab) ou du degré de gravité de la maladie (forme critique ou grave) et, par conséquent, cette recommandation s'applique à tous les patients adultes atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (84). L'examen des sous-groupes en fonction de l'élévation des niveaux de marqueurs inflammatoires ou de l'âge n'était pas possible en raison de données d'essai insuffisantes (voir la section « Données de la recherche »). Les analyses de sous-groupes évaluant l'utilisation de corticostéroïdes à l'entrée dans l'étude ont révélé que les antagonistes de l'IL-6 produisaient un plus grand effet bénéfique chez les patients prenant des corticostéroïdes que chez ceux n'en prenant pas ($p = 0,026$), démontrant que la prise de ces médicaments n'élimine pas l'effet bénéfique des antagonistes de l'IL-6 et pourrait même l'augmenter. Étant donné que les corticostéroïdes sont déjà fortement recommandés chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, nous n'avons pas formellement évalué la crédibilité de cette analyse de sous-groupes, car il n'y aurait aucune justification pour une recommandation de sous-groupe pour les patients ne prenant pas de corticostéroïdes.

Fiabilité des données probantes

En ce qui concerne les principaux résultats du taux de mortalité et du recours nécessaire à la ventilation mécanique, le groupe a considéré que les données probantes étaient fiables. La fiabilité des données probantes relatives à la durée de la ventilation mécanique était faible en raison de préoccupations quant au risque important de biais, dû à l'absence d'insu dans les essais inclus, et aux imprécisions, car la limite inférieure de l'intervalle de confiance suggérait l'absence d'effet. La fiabilité des données quant à la durée d'hospitalisation était faible en raison du risque important de biais, dû à l'absence d'insu dans les essais cliniques inclus, et des disparités liées aux écarts entre les estimations ponctuelles et au manque de chevauchement des intervalles de confiance.

Pour les EIG, la fiabilité des données probantes était très faible en raison du risque de biais lié à l'absence d'insu et du biais de détermination, et des imprécisions très importantes dues aux intervalles de confiance très larges n'excluant pas les effets bénéfiques ou néfastes importants. Les données probantes relatives au risque d'infection bactérienne ou fongique étaient de faible fiabilité en raison de préoccupations similaires quant au risque important de biais et d'imprécisions.

En raison de problèmes liés aux imprécisions, les données probantes ont été jugées modérément fiables lors de la comparaison de l'effet sur le taux de mortalité entre le tocilizumab et le sarilumab.

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), la majorité des membres du GDG a estimé que la quasi-totalité des patients bien informés voudrait prendre des antagonistes de l'IL-6. L'effet bénéfique de ces médicaments sur le taux de mortalité a été jugé d'une importance critique pour les patients, malgré la très faible fiabilité des données sur les EIG. Le GDG ne prévoyait qu'une légère variation dans les valeurs et les préférences entre les patients pour cette intervention.

Ressources et autres considérations

Implications sur le plan des ressources, de l'équité et des droits humains

Le GDG a élaboré les présentes orientations en notant que, par rapport à certains autres traitements candidats contre la COVID-19, les antagonistes de l'IL-6 sont plus chers, et la recommandation ne tient pas compte du rapport coût-efficacité. Actuellement, l'accès à ces médicaments présente des défis dans de nombreuses régions du monde et il est probable qu'il en restera ainsi sans effort concerté, en particulier dans les régions défavorisées. Il est donc possible que cette recommandation forte appuyant l'utilisation des antagonistes de l'IL-6 puisse exacerber les inégalités en matière de santé. D'autre part, compte tenu de l'effet bénéfique démontré pour les patients, elle devrait également inciter la mobilisation de tous les mécanismes possibles dans le but d'améliorer l'accès global à ces traitements. Chaque pays peut formuler ses orientations en tenant compte des ressources disponibles et prioriser les options thérapeutiques en conséquence.

En période de pénurie de médicaments, il peut être nécessaire de prioriser l'utilisation des antagonistes de l'IL-6 par l'intermédiaire d'un système de triage clinique (6). De nombreux pays et territoires ont suggéré des mécanismes de triage pour prioriser l'utilisation de ces traitements. On peut notamment donner la priorité aux patients qui présentent le risque de mortalité de référence le plus élevé (p. ex., ceux atteints d'une forme critique plutôt que grave de la COVID-19), pour lesquels l'effet bénéfique absolu du traitement est donc le plus important. Par exemple, malgré des effets relatifs uniformes avec les antagonistes de l'IL-6 (OR : 0,86 pour la mortalité), la réduction du risque absolu de mortalité serait de 31 décès en moins pour 1000 patients (IC à 95 % : de 11 à 47 décès en moins) pour les cas critiques et de 13 décès en moins pour 1000 patients (IC à 95 % : de 5 à 19 décès en moins) pour les cas graves.

D'autres suggestions pour la priorisation, qui manquent de données probantes directes, consistent à prioriser le traitement par antagonistes de l'IL-6 des patients dont l'état clinique se détériore activement et à éviter ce traitement chez ceux présentant une défaillance multiviscérale établie (pour lesquels l'effet bénéfique est susceptible d'être inférieur).

Acceptabilité et faisabilité

Les antagonistes de l'IL-6 devant être administrés par voie intraveineuse, ce traitement serait principalement indiqué pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 et devant être hospitalisés. Ces médicaments sont relativement faciles à administrer et ne nécessitent au plus qu'une ou deux doses.

Justification

En passant des données probantes à la recommandation forte en faveur de l'utilisation des antagonistes de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab) chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, le GDG a souligné la fiabilité des données probantes montrant l'amélioration du taux de survie et la réduction du recours nécessaire à la ventilation mécanique invasive. Des données d'essai supplémentaires de REMAP-CAP (voir la synthèse des données de la recherche) ont fourni des preuves plus concluantes concernant l'équivalence du tocilizumab et du sarilumab.

Le GDG a reconnu l'incertitude des données concernant les EIG et les infections bactériennes, mais a estimé que les données probantes démontrant un effet bénéfique sur les deux résultats les plus importants pour les patients justifiaient une recommandation forte. De plus, les coûts et l'accès étaient des considérations importantes et le groupe a admis que cette recommandation pourrait exacerber les inégalités en matière de santé. Espérons que cette recommandation forte fournira l'occasion de régler ces problèmes et assurera l'accès à ces traitements indépendamment de la région ou du pays. Le GDG ne prévoit pas une grande variabilité en ce qui concerne les valeurs et les préférences des patients, et a jugé que d'autres facteurs contextuels ne modifieraient pas la recommandation (voir la section « Des données probantes à la prise de décisions »).

Analyses de sous-groupes

Le GDG n'a trouvé aucune preuve d'un effet de sous-groupe entre les patients atteints de la maladie à divers degrés de gravité (grave/critique) ou entre les différents antagonistes de l'IL-6 (tocilizumab/sarilumab).

Les données n'étaient pas suffisantes pour évaluer un effet de sous-groupe en fonction de l'élévation des marqueurs inflammatoires ou de l'âge. Bien que le GDG ait considéré une analyse de sous-groupes des patients recevant des corticostéroïdes à l'entrée dans l'étude par rapport à ceux n'en recevant pas, il n'a pas jugé nécessaire de considérer une recommandation de sous-groupe en faveur des antagonistes de l'IL-6 chez les patients ne recevant pas de corticostéroïdes puisque tous les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 devraient être sous corticostéroïdes (voir la recommandation forte précédente, ci-dessous). Dans l'ensemble, le GDG a estimé que la recommandation s'applique à la fois au tocilizumab et au sarilumab et à tous les patients adultes atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19.

Rôle des antagonistes de l'IL-6 et du baricitinib

L'OMS a récemment émis une recommandation forte pour l'administration de baricitinib aux patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19. Ces deux classes de médicaments sont des modulateurs de la réaction immunitaire dont les effets se chevauchent. Il existe donc une possibilité raisonnable que leurs effets sur la COVID-19 ne soient pas additifs. De plus, il est possible que les effets secondaires, y compris les infections bactériennes ou fongiques secondaires, soient plus importants lorsque ces médicaments sont pris de manière concomitante. En l'absence de preuves d'un effet bénéfique supplémentaire d'une prise concomitante, le GDG conseille aux cliniciens de ne pas coadministrer ces médicaments.

Reportez-vous à la section « Justification » sur les inhibiteurs de JAK et au tableau récapitulatif des résultats correspondant (voir la section « Données de la recherche ») pour un exposé plus détaillé du choix de traitement.

Applicabilité

Aucun des essais contrôlés randomisés (ECR) inclus ne recrutait d'enfants. De ce fait, la possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants est actuellement incertaine. Cependant, le GDG n'a aucune raison de penser que les enfants atteints de la COVID-19 répondraient différemment à un traitement par antagonistes de l'IL-6. Cela est particulièrement vrai étant donné que le tocilizumab est utilisé en toute sécurité chez l'enfant pour d'autres indications, notamment la polyarthrite rhumatoïde juvénile polyarticulaire, l'apparition systémique d'arthrite chronique juvénile et le syndrome de libération de cytokines (suite à une immunothérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique). L'utilisation du sarilumab n'est pas approuvée chez l'enfant ; le tocilizumab est donc à privilégier si un antagoniste de l'IL-6 est utilisé dans cette population. Le GDG a également reconnu que dans de nombreux contextes, les enfants sont couramment admis à l'hôpital pour des maladies respiratoires aiguës causées par d'autres agents pathogènes ; il peut donc être difficile de déterminer quels patients sont atteints d'une forme grave de la COVID-19, même avec un test positif, et donc susceptibles de bénéficier des antagonistes de l'IL-6. Des considérations similaires s'appliquent aux femmes enceintes, puisqu'aucune donnée ne concerne directement cette population ; cependant, il n'y a aucune raison de croire que les femmes enceintes répondraient différemment des autres adultes. Le médicament peut cependant traverser la barrière placentaire, bien que l'effet d'une immunosuppression transitoire chez le fœtus soit incertain. Cela doit être évalué par rapport au bénéfice potentiel pour la mère.

Question clinique/PICO

- Population :** patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19
- Intervention :** baricitinib
- Comparaison :** antagonistes de l'interleukine-6

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Antagonistes de l'interleukine-6	Intervention Baricitinib	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 0,77 (IC à 95 % : 0,53-1,1) D'après les données de 2659 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	118 pour 1000 Différence : -22 pour 1000 (IC à 95 % : [-52 ; +9])	96 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions importantes et du recrutement toujours en cours dans un ECR de grande ampleur ¹	Le baricitinib pourrait réduire le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Odds ratio 1,01 (IC à 95 % : 0,61-1,6) D'après les données de 2434 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	94 pour 1000 Différence : +2 pour 1000 (IC à 95 % : [-38 ; +44])	96 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions très importantes ²	Il pourrait n'y avoir aucune différence ou qu'une faible différence d'effet sur le recours nécessaire à la ventilation mécanique.
Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	D'après les données de 2309 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	0 pour 1000 Différence : +1 pour 1000 (IC à 95 % : [-11 ; +15])	1 pour 1000	Modérée En raison d'imprécisions importantes ³	Probablement peu ou pas de différence pour les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Antagonistes de l'interleukine-6	Intervention Baricitinib	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Durée d'hospitalisation	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 2652 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	8,1 jours (médiane)	11,2 jours (moyenne)	Très faible En raison d'un risque de biais élevé, de disparités importantes et d'imprécisions très importantes ⁴	L'impact sur la durée d'hospitalisation est très incertain.
Durée de la ventilation mécanique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 328 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	13,8 jours (médiane)	11,6 jours (moyenne)	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions ⁵	Le baricitinib peut réduire la durée de la ventilation mécanique.
Délai de stabilisation clinique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 2558 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	8,4 jours (médiane)	8,9 jours (moyenne)	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions ⁶	L'impact sur le délai de stabilisation clinique pourrait être négligeable.

- Imprecisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité n'inclut aucune différence importante.
- Risque de biais : faible.** La plupart des données sur les antagonistes de l'interleukine-6 sont issues d'essais sans insu. **Imprecisions : très importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants.
- Imprecisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut des effets néfastes faibles, mais importants.
- Risque de biais : élevé.** La plupart des données sur les antagonistes de l'interleukine-6 sont issues d'essais sans insu. **Disparités : importantes.** Les essais portant sur les antagonistes de l'interleukine-6 ont donné des résultats incohérents : certains entraînaient un allongement de la durée d'hospitalisation, d'autres une réduction. **Imprecisions : très importantes.** L'intervalle de crédibilité inclut aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants.
- Risque de biais : élevé.** La plupart des données sur les antagonistes de l'interleukine-6 sont issues d'essais sans insu. **Imprecisions : importantes.** L'intervalle de crédibilité n'inclut aucune différence importante.
- Risque de biais : élevé.** La plupart des données sur les antagonistes de l'interleukine-6 sont issues d'essais sans insu. **Imprecisions : importantes.** Intervalle de crédibilité incluant aussi bien des effets néfastes importants que des effets bénéfiques importants (sur la base d'un seuil minimal de 1 jour pour une différence importante).

Question clinique/PICO

Population :	patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19
Intervention :	antagonistes de l'interleukine-6
Comparaison :	soins habituels

Résumé**Synthèse des données probantes**

La méta-analyse en réseau évolutive (8) des données relatives aux antagonistes de l'IL-6 reposait sur 30 ECR portant sur 10 618 participants et a fourni des estimations relatives de l'effet pour tous les résultats importants pour les patients à l'exception de la mortalité, cette dernière ayant été estimée lors de la méta-analyse prospective (MAP) (90). Parmi les essais inclus dans la méta-analyse en réseau évolutive, tous ont été enregistrés et ont examiné des patients présentant une atteinte grave ou critique en rapport avec la COVID-19 (le tableau des caractéristiques des essais est disponible sur demande). Parmi ces essais, 37 % ont été publiés dans des revues à comité de lecture, 3 % étaient disponibles sous forme de prépublication et 60 % étaient achevés mais non publiés.

La synthèse des données probantes pour la mortalité était fondée sur 27 ECR de la MAP comprenant 10 930 participants (90). Nous avons utilisé la MAP pour la mortalité, car elle comprenait des données supplémentaires non publiées rendant compte de ce résultat. Le GDG a reconnu que les soins habituels sont susceptibles de varier d'un centre ou d'une région à l'autre, et qu'ils ont évolué au fil du temps. Toutefois, étant donné que les données proviennent toutes d'ECR, l'utilisation des co-interventions qui comprennent les soins habituels devrait être équilibrée entre les patients randomisés dans le bras de l'intervention et ceux répartis dans le bras des soins habituels.

Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus des antagonistes de l'IL-6 par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, ainsi que leur degré de fiabilité. Voir la section 7 pour connaître la source des estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus.

Analyse de sous-groupes

Tous les ECR inclus évaluaient les antagonistes de l'IL-6 exclusivement chez l'adulte atteint d'une forme grave ou critique de la COVID-19 devant être hospitalisé. Le GDG a demandé des analyses de sous-groupes selon l'âge (<70 ans/≥70 ans), le degré de gravité de la maladie (grave/critique), les niveaux de marqueurs inflammatoires et l'utilisation de corticostéroïdes à l'entrée dans l'étude pour les résultats suivants : mortalité, nécessité et durée de la ventilation mécanique, durée de l'hospitalisation, et risques d'EIG et d'infections bactériennes.

En se fondant sur ces analyses, le GDG a déterminé qu'il n'y avait aucun effet de sous-groupe sur les résultats d'intérêt prédéfinis en fonction du degré de gravité de la maladie. Le GDG a étudié les résultats d'une analyse de sous-groupe comprenant tous les ECR inclus sur la base de l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pour le résultat de mortalité. L'analyse laisse supposer que les effets relatifs des antagonistes de l'IL-6 variaient en fonction de l'utilisation de corticostéroïdes systémiques à l'entrée dans l'étude. Plus particulièrement, la prise de corticostéroïdes n'éliminait pas, et pouvait même augmenter, l'effet bénéfique des antagonistes de l'IL-6 sur la mortalité. Pour les raisons décrites ci-dessous, le GDG n'a pas formellement évalué la crédibilité de cette analyse de sous-groupe.

Lors de la comparaison par MAP du tocilizumab et du sarilumab, aucune preuve d'un effet de sous-groupe n'a été constatée (90). Il y avait cependant plus de données, ce qui signifie une plus grande précision, pour le tocilizumab associé à des corticostéroïdes par rapport aux corticostéroïdes seuls (OR : 0,77 et IC à 95 % : 0,68–0,87) que pour le sarilumab associé à des corticostéroïdes par rapport aux corticostéroïdes seuls (OR : 0,92 et IC à 95 % : 0,61–1,38). En plus de ces données de sous-groupe, le GDG a examiné des données comparatives directes obtenues par les chercheurs de REMAP-CAP, qui n'ont montré aucune différence entre le tocilizumab et le sarilumab dans une population de patients recevant tous des corticostéroïdes (taux de mortalité de 36,5 % avec le tocilizumab contre 33,9 % avec le sarilumab). L'estimation de la méta-analyse en réseau portant sur le tocilizumab associé à des corticostéroïdes par rapport au sarilumab associé à des corticostéroïdes, intégrant à la fois des données directes et indirectes, a produit des données modérément fiables quant à l'absence de différence entre les médicaments (OR : 1,07 et IC à 95 % : 0,86–1,34) (1)(3).

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Antagonistes de l'IL-6	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité (cas graves et critiques)	Odds ratio 0,86 (IC à 95 % : 0,79-0,95) D'après les données de 10 930 patients provenant de 27 études ¹ (contrôlées randomisées)	130 pour 1000	114 pour 1000	Élevée	Les antagonistes de l'IL-6 réduisent le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Odds ratio 0,72 (IC à 95 % : 0,57-0,9) D'après les données de 5686 patients provenant de 9 études ² (contrôlées randomisées)	86 pour 1000	63 pour 1000	Élevée	Les antagonistes de l'IL-6 réduisent le recours nécessaire à la ventilation mécanique.
Événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	Odds ratio 0,5 (IC à 95 % : 0,03-9,08) D'après les données de 815 patients provenant de 2 études ³ (contrôlées randomisées)	9 pour 1000	5 pour 1000	Très faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions très importantes ⁴	L'effet des antagonistes de l'IL-6 sur les événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement est incertain.
Infections bactériennes	Odds ratio 0,95 (IC à 95 % : 0,72-1,29) D'après les données de 3548 patients provenant de 18 études (contrôlées randomisées)	101 pour 1000	96 pour 1000	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes ⁵	Les antagonistes de l'IL-6 peuvent ne pas augmenter le risque d'une infection bactérienne secondaire.
Durée de la ventilation mécanique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 1189 patients provenant de 10 études (contrôlées randomisées)	14,7 (Moyenne)	13,5 (Moyenne)	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes ⁶	Les antagonistes de l'IL-6 peuvent réduire la durée de la ventilation mécanique.
Durée d'hospitalisation	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 6665 patients provenant de 9 études (contrôlées randomisées)	12,8 (Moyenne)	8,3 (Moyenne)	Faible En raison d'un risque de biais élevé et de disparités importantes ⁷	Les antagonistes de l'IL-6 peuvent réduire la durée d'hospitalisation.

- Référence/comparateur** : étude principale [15]. Les risques de référence pour la mortalité et la ventilation mécanique ont été dérivés de l'essai SOLIDARITY de l'OMS pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, et ajustés pour les corticostéroïdes dans le cadre des soins habituels (risque de référence de 16 % x RR de 0,79 pour les corticostéroïdes = 13 %). Le bras témoin de l'essai SOLIDARITY de l'OMS, réalisé dans un large éventail de pays et de régions géographiques, représentait de manière générale, selon le GDG, la source de données la plus utile à l'estimation des risques de référence pour la mortalité et la ventilation mécanique chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19.
- Revue systématique [3]. **Référence/comparateur** : étude principale. Les risques de référence pour la mortalité et la ventilation mécanique ont été dérivés de l'essai SOLIDARITY de l'OMS pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, et ajustés pour les corticostéroïdes dans le cadre des soins habituels (risque de référence de 16 % x RR de 0,79 pour les corticostéroïdes = 13 %). Le bras témoin de l'essai SOLIDARITY de l'OMS, réalisé dans un large éventail de pays et de régions géographiques, représentait de manière générale, selon le GDG, la source de données la plus utile à l'estimation des risques de référence pour la mortalité et la ventilation mécanique chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19.

3. Revue systématique. **Référence/compositeur** : bras témoin de référence pour l'intervention. Nous avons utilisé le taux d'événement médian pour tous les patients randomisés dans le bras recevant les soins habituels pour tous les essais inclus. **Référence à l'appui** : [3].
4. **Risque de biais : élevé.** Nous avons diminué le degré de fiabilité des données en raison de préoccupations concernant le risque de biais dû à l'absence d'insu et le biais de détermination. **Imprécisions : très importantes.** Nous avons diminué le degré de fiabilité des données en raison d'intervalles de confiance très larges croisant zéro.
5. **Risque de biais : élevé.** Nous avons diminué le degré de fiabilité des données en raison de préoccupations concernant le risque de biais dû à l'absence d'insu et le biais de détermination. **Imprécisions : importantes.** Nous avons diminué le degré de fiabilité des données en raison d'intervalles de confiance larges croisant zéro.
6. **Risque de biais : élevé.** Nous avons diminué le degré de fiabilité des données en raison de préoccupations concernant le risque de biais dû à l'absence d'insu. **Imprécisions : importantes.** Nous avons diminué le degré de fiabilité des données, car la limite inférieure de l'intervalle de confiance était proche du zéro.
7. **Risque de biais : élevé.** Nous avons diminué le degré de fiabilité des données en raison de préoccupations concernant le risque de biais dû à l'absence d'insu. **Disparités : importantes.** Nous avons diminué le degré de fiabilité des données en raison de différences des estimations ponctuelles et du manque de chevauchement des intervalles de confiance.

6.6.1 Mécanisme d'action

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope qui active et régule la réponse immunitaire aux infections. Des concentrations élevées d'IL-6 sont associées à des issues graves dans la COVID-19, notamment l'insuffisance respiratoire et la mort, bien que le rôle de l'IL-6 dans la pathogenèse de la maladie ne soit pas clair.

Le tocilizumab et le sarilumab sont des anticorps monoclonaux dont l'utilisation est approuvée dans la polyarthrite rhumatoïde. Ils bloquent les deux formes, soluble et liée à la membrane, du récepteur de l'IL-6 (IL-6R/sIL-6R). Le tocilizumab est approuvé pour l'administration par voie intraveineuse dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et le sarilumab pour l'injection sous-cutanée, bien que dans la COVID-19 les deux molécules aient été étudiées dans le cadre d'une administration intraveineuse. Aux doses étudiées dans la COVID-19, les deux médicaments devraient atteindre des taux très élevés d'occupation des récepteurs selon les études effectuées sur la polyarthrite rhumatoïde (29). Cette utilisation des antagonistes de l'IL-6 est donc différente en termes d'indication, mais pas en ce qui concerne leur mécanisme d'action pharmacologique principal. Dans le traitement de la COVID-19, l'efficacité dépend de l'importance de la signalisation de l'IL-6 dans la physiopathologie de la maladie, plutôt que de l'atteinte des concentrations recherchées avec la dose utilisée.

6.7 Ivermectine (publié le 31 mars 2021)

Info-capsule

Les recommandations sur l'ivermectine ont été publiées le 31 mars 2021 en tant que [quatrième version](#) de ces orientations évolutives de l'OMS, ainsi que dans les [recommandations rapides](#) de la revue BMJ. Cette version faisait suite à l'attention croissante portée à l'ivermectine en tant qu'option thérapeutique potentielle à l'échelle internationale.

Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur l'ivermectine dans cette neuvième version des orientations. Nous sommes informés qu'un petit nombre de nouveaux essais d'ampleur assez limitée ont été publiés depuis l'établissement de nos recommandations et que des soupçons de fraude à la recherche ont conduit au retrait d'un essai clé (91)(92). Toutefois, la synthèse actualisée des données probantes issue de la méta-analyse en réseau évolutive concorde avec nos précédentes recommandations. Cette synthèse actualisée sera examinée en détail par le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) dans les versions suivantes des orientations.

Chez les patients atteints de la COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie

Uniquement dans un cadre de recherche

Nous recommandons de ne pas administrer l'ivermectine, sauf dans le cadre d'un essai clinique (*recommandé uniquement dans le cadre de recherche*).

Remarque : cette recommandation s'applique indépendamment du degré de gravité de la maladie et de la durée des symptômes des patients.

Une recommandation de n'utiliser un médicament que dans le cadre d'essais cliniques est appropriée lorsque les données probantes sont de très faible fiabilité et que les recherches futures sont fortement susceptibles de réduire l'incertitude quant aux effets de l'intervention, et ce à un coût raisonnable.

Informations pratiques

Le GDG a émis une recommandation contre l'utilisation d'un traitement par ivermectine chez les patients atteints de COVID-19 en dehors du cadre d'un essai clinique, et les considérations pratiques sont donc moins pertinentes pour ce médicament.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Les effets de l'ivermectine sur le taux de mortalité, le recours à la ventilation mécanique, l'admission à l'hôpital, la durée d'hospitalisation et la clairance virale restent incertains en raison de la très faible fiabilité des données probantes pour chacun de ces résultats. L'ivermectine peut avoir peu ou aucun effet sur le délai d'amélioration clinique (données probantes peu fiables). L'ivermectine peut augmenter le risque d'événements indésirables graves (EIG) conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux (données probantes peu fiables).

Les analyses de sous-groupes n'ont indiqué aucune modification de l'effet en fonction de la dose. Nous n'avons pas pu examiner les sous-groupes en fonction de l'âge des patients ou du degré de gravité de la maladie en raison de données d'essai insuffisantes (voir la section « Données de la recherche »). Nous avons donc supposé des effets similaires dans tous les sous-groupes. Cette recommandation s'applique indépendamment du degré de gravité de la maladie et de la durée des symptômes des patients.

Fiabilité des données probantes

Pour la plupart des principaux résultats, y compris le taux de mortalité, le recours à la ventilation mécanique, l'admission à l'hôpital, la durée d'hospitalisation et la clairance virale, le GDG a jugé que la fiabilité des données probantes était très faible. Les données probantes ont été classées comme très peu fiables, essentiellement en raison d'imprécisions très importantes pour la plupart des résultats : les données agrégées avaient de larges intervalles de confiance et/ou comptaient très peu d'événements. Il y avait également de sérieuses préoccupations concernant le risque de biais pour certains résultats, notamment dû à l'absence d'insu, au manque d'enregistrement préalable des essais et aux lacunes en matière de

notification des résultats pour un essai ayant omis de notifier la ventilation mécanique malgré la pré-spécification à cet effet dans leur protocole (biais de publication).

Pour plus de détails, voir la section sur la justification de cette recommandation. Pour les autres résultats, y compris les EIG et le délai d'amélioration clinique, la fiabilité des données probantes était faible.

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), le GDG a estimé que la quasi-totalité des patients bien informés voudrait prendre l'ivermectine uniquement dans le cadre d'un essai randomisé, compte tenu du degré d'incertitude très élevé des données quant aux effets sur le taux de mortalité, le recours nécessaire à la ventilation mécanique, l'hospitalisation et d'autres résultats d'intérêt critiques, et de la possibilité d'effets néfastes, comme les EIG liés au traitement. Le groupe ne prévoyait qu'une légère variation dans les valeurs et les préférences entre les patients pour cette intervention.

Ressources et autres considérations

L'ivermectine est un médicament relativement peu coûteux et largement disponible, même dans les milieux à faible revenu. De l'avis du GDG, le faible coût et la grande disponibilité ne devraient pas imposer l'utilisation d'un médicament dont les effets bénéfiques restent très incertains et dont les effets néfastes demeurent préoccupants. Bien que le coût de ce médicament par patient soit faible, le GDG a soulevé la question d'un détournement de l'attention et des ressources au détriment de soins entraînant des effets bénéfiques probables, comme l'utilisation de corticostéroïdes pour traiter les formes graves de la COVID-19 et d'autres soins de soutien. De plus, utiliser l'ivermectine pour la COVID-19 détournerait l'approvisionnement en médicaments de certaines pathologies pour lesquelles elle est clairement indiquée, contribuant potentiellement à des pénuries, en particulier pour les programmes de lutte contre les helminthiases. Les autres infections endémiques qui peuvent être aggravées par la prise de corticostéroïdes doivent être prises en considération. Si des corticostéroïdes sont utilisés dans le traitement de la COVID-19, un traitement empirique à l'ivermectine peut toujours être envisagé dans les zones d'endémie de la strongyloïdose, à la discrétion des cliniciens supervisant le traitement, mais pas pour traiter uniquement la COVID-19.

Justification

Lorsqu'il est passé des données probantes à la recommandation relative à l'administration d'ivermectine chez les patients atteints de la COVID-19 uniquement dans le contexte d'un essai clinique, le GDG a souligné le degré d'incertitude élevé des données se rapportant aux résultats les plus critiques comme le taux de mortalité et le recours nécessaire à la ventilation mécanique. Il a également relevé les données probantes montrant que le traitement pouvait avoir des effets néfastes, avec une augmentation des événements indésirables. Le GDG ne prévoit pas une grande variabilité des valeurs et préférences des patients. D'autres facteurs contextuels, notamment les considérations de ressources, l'accessibilité, la faisabilité et l'impact sur l'équité en santé, n'ont pas modifié la recommandation.

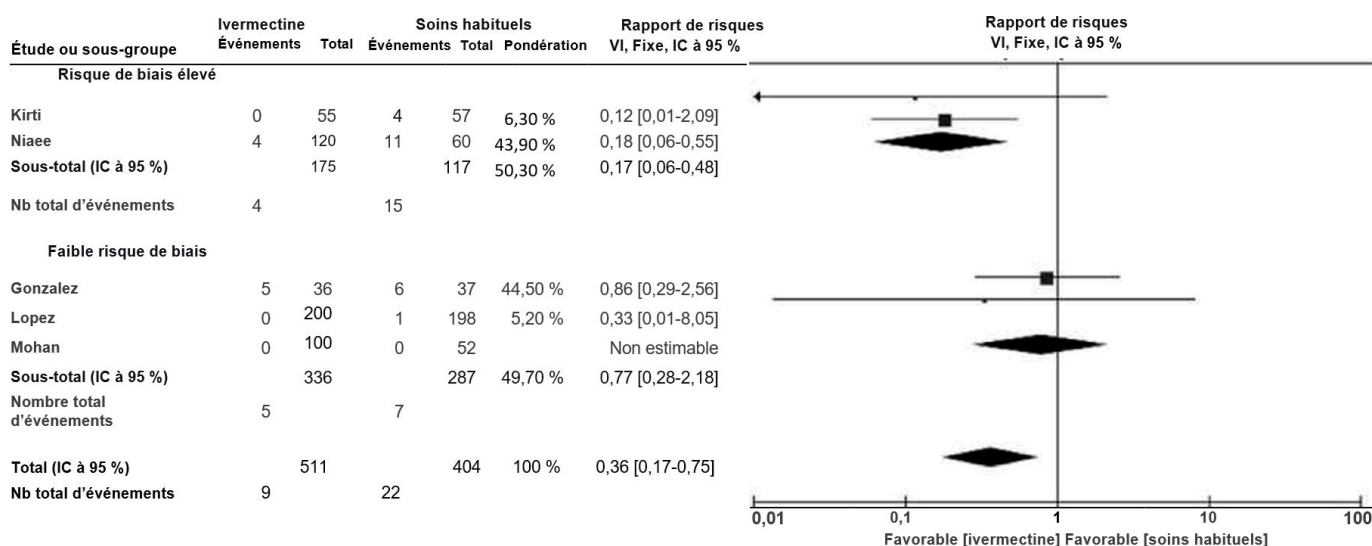
Par rapport aux autres médicaments évalués dans les versions précédentes des présentes orientations évolutives de l'OMS, beaucoup moins de données d'essais contrôlés randomisés (ECR) sont actuellement disponibles pour l'ivermectine. De plus, le degré d'incertitude des données existantes sur l'ivermectine est considérablement plus élevé, les essais inclus ayant recruté un nombre considérablement inférieur de patients avec beaucoup moins d'événements.

Degré d'incertitude élevé

La fiabilité des estimations de l'effet de l'ivermectine sur les principaux résultats d'intérêt, y compris le taux de mortalité, est très faible et l'effet de l'ivermectine sur ces résultats reste donc incertain. Le risque de biais élevé et des imprécisions importantes sont les deux facteurs qui contribuent à cette incertitude. Bien que 16 ECR aient contribué à la synthèse des données probantes pour ce médicament, seuls cinq d'entre eux ont comparé l'ivermectine directement aux soins habituels et ont rapporté le taux de mortalité (93)(94)(95)(96)(97)(98)(99). Il convient de noter que, conformément à notre méthodologie, l'équipe responsable de la méta-analyse en réseau évolutive a exclu les essais quasi randomisés ou tout ECR n'utilisant pas des techniques de randomisation explicites. Parmi ces cinq ECR, deux (93)(94) présentaient un risque de biais élevé en raison d'une procédure d'insu inadéquate. L'un de ces deux essais (93) a également commencé à recruter et à répartir les patients de façon aléatoire avant que le protocole ne soit mis à la disposition du public, un facteur supplémentaire contribuant à un risque accru de biais. L'impact potentiel du risque de biais est illustré par les analyses de sous-groupes pour le taux de mortalité, fondées sur le risque de biais des essais. Comme le montre le graphique en forêt (Fig. 3), l'estimation regroupée pour les cinq ECR comparant l'ivermectine directement aux soins habituels suggère une réduction du taux de mortalité avec l'ivermectine, mais cet

effet n'est pas apparent si l'on considère uniquement les essais à faible risque de biais (qui représentent ensemble près des deux tiers des données probantes). Cette découverte augmente le degré d'incertitude concernant l'effet réel de l'ivermectine sur le taux de mortalité. Conformément aux données probantes directes, un phénomène analogue est observé avec les données probantes indirectes comparant l'ivermectine aux soins habituels (par l'intermédiaire de comparaisons avec l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir). Les données probantes indirectes suggérant une réduction du taux de mortalité avec l'ivermectine sont presque entièrement fondées sur une étude ; celle-ci présente un risque de biais élevé (91) en raison du manque d'une description détaillée de la procédure d'insu ou de randomisation et de l'absence d'un protocole d'étude accessible au public (figure non présentée).

Fig. 3. Graphique en forêt de la comparaison directe des taux de mortalité pour l'ivermectine et pour les soins habituels, avec analyse de sous-groupes selon le risque de biais



VI : variance inverse.

En ce qui concerne le taux de mortalité, outre les préoccupations liées au risque de biais, il existe de très sérieuses préoccupations en matière d'imprécision. Selon l'approche GRADE, l'imprécision est évaluée en fonction des intervalles de confiance et de la taille des informations (nombre d'événements), garantissant ainsi que les informations sont adéquates pour porter des jugements éclairés (100). Dans ce cas, malgré des intervalles de confiance suggérant des effets bénéfiques avec l'ivermectine, la taille des informations est très petite. Pour le taux de mortalité (et en ignorant les préoccupations liées au risque de biais abordées ci-dessus), 9 décès sont survenus parmi les 511 patients randomisés dans le bras traité par ivermectine (1,76 %) et 22 décès parmi les 404 patients randomisés dans le bras des soins habituels (5,45 %). Ce nombre d'événements est extrêmement petit pour en tirer des conclusions, et bien en deçà de la taille optimale souhaitée pour les informations. En effet, un exercice théorique dans lequel trois événements (décès) sont transférés des patients randomisés pour les soins habituels à ceux randomisés pour l'ivermectine élimine toute signification statistique ; cette conclusion suggère que les résultats pourraient raisonnablement être attribuables uniquement au hasard. De plus, les données probantes qui sous-tendent cette comparaison proviennent de plusieurs essais de petite taille, ce qui renforce le risque de déséquilibres non reconnus dans les bras d'étude. Compte tenu de la forte probabilité que le hasard puisse jouer un rôle dans les résultats observés, le groupe a estimé qu'il existait des imprécisions très importantes réduisant d'autant plus la fiabilité globale des résultats.

Ensemble, le risque de biais élevé et l'imprécision très importante ont contribué à la très faible fiabilité des données probantes sur le taux de mortalité, en dépit d'une estimation ponctuelle et d'un intervalle de confiance qui semblent suggérer des effets bénéfiques avec l'ivermectine. En conséquence, le groupe a conclu que l'effet de l'ivermectine sur le taux de mortalité est incertain. Des considérations similaires ont été appliquées aux autres résultats critiques, notamment la ventilation mécanique, l'admission à l'hôpital et la durée d'hospitalisation, et ont également entraîné une très faible fiabilité des données pour ces résultats.

Analyses de sous-groupes

Nous avons effectué une analyse de sous-groupes uniquement pour l'effet par dose d'ivermectine, et le groupe n'a trouvé aucune preuve d'un effet de sous-groupe (voir la section « Données de la recherche »). Un manque de comparaisons intra-essai a empêché la réalisation d'analyses de sous-groupes en fonction de l'âge ou du degré de gravité de la maladie. Le groupe n'a donc formulé aucune recommandation de sous-groupe pour ce médicament. En d'autres termes, la recommandation contre l'ivermectine, sauf dans un contexte d'essais cliniques, s'applique indépendamment du degré de gravité de la maladie, de la tranche d'âge et du schéma thérapeutique utilisé.

Applicabilité

Aucun des ECR inclus n'a recruté d'enfants de moins de 15 ans. De ce fait, la possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants est actuellement incertaine. Cependant, le groupe n'avait aucune raison de penser que les enfants atteints de la COVID-19 répondraient différemment à un traitement par ivermectine. Des considérations similaires s'appliquent aux femmes enceintes, puisqu'aucune donnée ne concerne directement cette population ; cependant, il n'y a aucune raison de croire que les femmes enceintes répondraient différemment des autres adultes.

Question clinique/PICO

Population : patients atteints de la COVID-19 (tous les degrés de gravité de la maladie)
Intervention : ivermectine
Comparaison : soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

La méta-analyse en réseau évolutive des données sur l'ivermectine reposait sur 16 ECR et 2407 participants. Parmi les études incluses, 75 % portaient sur des formes bénignes de la COVID-19 et 25 % à la fois sur des formes graves et bénignes. Un certain nombre des études incluses n'ont pas rendu compte de nos résultats d'intérêt. Parmi ces études, 25 % ont été publiées dans des revues à comité de lecture, 44 % étaient disponibles sous forme de prépublication et 31 % étaient achevées, mais non publiées (voir le [tableau](#) présentant les caractéristiques des essais). Nous avons exclu un certain nombre de quasi-ECR (101)(102)(103)(104).

Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus de l'ivermectine par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt chez les patients atteints de COVID-19, ainsi que leur degré de fiabilité. Voir la section 7 pour connaître la source des estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus.

Analyse de sous-groupes

L'équipe chargée de la méta-analyse en réseau a effectué des analyses de sous-groupes qui pourraient aboutir à des recommandations distinctes par sous-groupes. D'après les données disponibles, les analyses de sous-groupes n'étaient possibles que par dose d'ivermectine et en tenant compte des résultats ayant trait au taux de mortalité, à la ventilation mécanique, à l'admission à l'hôpital et aux événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux. Les analyses de sous-groupes par dose d'ivermectine ont été réalisées à partir de la comparaison directe entre l'ivermectine et les soins habituels. Pour ces analyses, une méta-régression a été utilisée afin d'évaluer l'effet de la dose cumulative en tant que variable continue, ajoutant en outre une covariable pour les schémas thérapeutiques à dose unique ou à doses multiples. Cette approche était basée sur les commentaires des experts en pharmacologie (sous la direction du professeur Andrew Owen) qui ont effectué des simulations pharmacocinétiques pour toutes les doses à l'essai, et qui ont constaté qu'une corrélation de la dose cumulative d'ivermectine avec les paramètres pharmacocinétiques clés était attendue quand les études à dose unique et à doses multiples étaient séparées. Il convient de noter que les essais inclus n'évaluaient pas directement la pharmacocinétique de l'ivermectine ; l'approche était fondée sur des simulations validées dans la mesure du possible par rapport aux données pharmacocinétiques chez l'homme publiées. Le groupe a utilisé un cadre prédéfini en se servant de l'outil ICEMAN pour évaluer la crédibilité des résultats concernant les sous-groupes (84).

Le GDG a demandé des analyses de sous-groupes fondées sur : l'âge (enfants/adultes [âgés de moins de 70 ans]/personnes âgées [70 ans et plus]) ; le degré de gravité de la maladie (forme bénigne/grave/critique de la COVID-19) ; le temps entre l'apparition des symptômes et le début du traitement ; et l'utilisation simultanée d'autres médicaments. Les données intra-essai étaient cependant insuffisantes pour effectuer ces analyses de sous-groupes sur la base du protocole prédéfini. Le groupe a reconnu que les soins habituels sont susceptibles de varier d'un centre ou d'une région à l'autre, et qu'ils ont évolué au fil du temps. Toutefois, étant donné que les données proviennent toutes d'ECR, l'utilisation des co-interventions qui comprennent les soins habituels devrait être équilibrée entre les patients randomisés dans le bras de l'intervention et ceux répartis dans le bras des soins habituels.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Ivermectine	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 0,19 (IC à 95 % : 0,09-0,36) D'après les données de 1419 participants à 7 études ¹ (contrôlées randomisées)	70 pour 1000	14 pour 1000	Très faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions très importantes ²	L'effet de l'ivermectine sur le taux de mortalité est incertain.
Ventilation mécanique	Odds ratio 0,51 (IC à 95 % : 0,12-1,77) D'après les données de 687 participants à 5 études (contrôlées randomisées)	20 pour 1000	10 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions très importantes et d'un biais de publication ³	L'effet de l'ivermectine sur le recours à la ventilation mécanique est incertain.
Clairance virale 7 jours	Odds ratio 1,62 (IC à 95 % : 0,95-2,86) D'après les données de 625 participants à 6 études (contrôlées randomisées)	500 pour 1000	618 pour 1000	Faible En raison de disparités importantes et d'imprécisions	L'ivermectine peut augmenter la clairance virale ou n'avoir aucun effet sur cette dernière.
Admission à l'hôpital (patients externes uniquement)	Odds ratio 0,36 (IC à 95 % : 0,08-1,48) D'après les données de 398 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	50 pour 1000	18 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions extrêmement importantes ⁵	L'effet de l'ivermectine sur l'admission à l'hôpital est incertain.
Événements indésirables graves	Odds ratio 3,07 (IC à 95 % : 0,77-12,09) D'après les données de 584 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	9 pour 1000	27 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions très importantes ⁶	L'ivermectine peut augmenter le risque d'événements indésirables graves conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux.
Délai d'amélioration clinique	Mesuré en : jours Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 633 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	11 jours (moyenne)	10,5 jours (moyenne)	Faible En raison d'imprécisions très importantes ⁷	L'ivermectine peut avoir peu ou aucun effet sur le délai d'amélioration clinique.
Durée d'hospitalisation	Mesuré en : jours Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 252 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	12,8 jours (moyenne)	11,7 jours (moyenne)	Très faible En raison d'imprécisions importantes, de disparités et d'un risque de biais élevé ⁸	L'effet de l'ivermectine sur la durée d'hospitalisation est incertain.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Ivermectine	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Délai de clairance virale	Mesuré en : jours Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 559 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	7,3 jours (moyenne)	5,7 jours (moyenne)	Très faible En raison d'imprécisions très importantes et d'un risque de biais élevé ⁹	Nous ne savons pas si l'ivermectine améliore ou aggrave le délai de clairance virale.
		Différence : DM -1,6 (IC à 95 % : [-4,1 ; +3])			

1. Revue systématique [1]. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. Nous avons choisi d'utiliser le bras témoin de l'essai SOLIDARITY de l'OMS, à savoir les soins habituels prodigués dans les pays qui participent à l'essai.
2. **Risque de biais** : élevé. L'essai important ayant contribué le plus à l'estimation de l'effet reposait sur des études sans insu. **Imprécisions** : très importantes. Le nombre total d'événements était très petit.
3. **Imprécisions** : très importantes. Très peu d'événements, et intervalles de crédibilité incluant aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants. **Biais de publication** : élevé.
4. **Disparités** : importantes. Les estimations ponctuelles variaient considérablement et les intervalles de crédibilité ne se chevauchent pas suffisamment. **Imprécisions** : importantes. Intervalle de crédibilité n'incluant aucun effet.
5. **Imprécisions** : extrêmement importantes. Intervalle de crédibilité incluant aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants.
6. **Imprécisions** : très importantes. Intervalle de crédibilité incluant peu ou aucune différence.
7. **Imprécisions** : très importantes.
8. **Risque de biais** : élevé. Résultat reposant sur une étude sans insu. **Disparités** : importantes. Estimations ponctuelles divergentes en dépit du chevauchement des intervalles de confiance. **Imprécisions** : importantes. Intervalles de crédibilité n'incluant aucune différence.
9. **Risque de biais** : élevé. Préoccupations concernant le risque de biais. **Imprécisions** : très importantes. Intervalle de crédibilité incluant aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants.

6.7.1 Mécanisme d'action

L'ivermectine est un agent antiparasitaire qui interfère avec la fonction nerveuse et musculaire des helminthes en se liant aux canaux chlorure glutamate-dépendants (105). Sur la base d'expériences *in vitro*, certains ont postulé que l'ivermectine pourrait avoir un effet antiviral direct contre le SARS-CoV-2. Chez l'humain cependant, il est peu probable que les concentrations nécessaires à l'inhibition *in vitro* soient atteintes avec les doses proposées pour traiter la COVID-19 (106)(107)(108).

L'ivermectine n'a eu aucun impact sur l'ARN viral du SARS-CoV-2 dans un modèle animal de hamsters dorés syriens auxquels a été inoculé le SARS-CoV-2 (109). Le mécanisme suggéré reste incertain : plusieurs cibles ont été proposées soit sur la base d'une analogie avec d'autres virus ayant des cycles biologiques très différents, soit, comme plusieurs centaines d'autres candidats, sur la base de simulations indiquant un amarrage moléculaire avec plusieurs cibles virales, notamment les protéines Spike, RdRp et 3CLpro (110)(111)(112)(113)(114). Il n'existe actuellement aucune donnée probante directe démontrant un mécanisme d'action antiviral contre le SARS-CoV-2.

Certains ont proposé, en se fondant essentiellement sur la recherche dans d'autres indications, que l'ivermectine aurait un effet immunomodulateur, mais là encore le mécanisme reste incertain. Les données historiques ont montré que l'ivermectine améliorait la survie chez les souris ayant reçu une dose létale de lipopolysaccharide (115), et présente des effets bénéfiques dans les modèles murins de dermatite atopique et d'asthme allergique (116)(117). Pour le SARS-CoV-2, une hypothèse suggère une immunomodulation médiée par une modulation allostérique du récepteur nicotinique alpha-7 de l'acétylcholine (indirectement en modulant l'activité des ligands du récepteur). Bien que les chercheurs aient démontré cette action *in vitro*, les concentrations utilisées dans ces expériences ont été encore plus élevées que celles requises pour un effet antiviral (118), et sont donc très peu susceptibles d'être atteintes chez l'humain. Dans le modèle d'infection par le SARS-CoV-2 de hamsters dorés syriens, l'ivermectine a produit certains changements dans le phénotype immunitaire pulmonaire concordants avec la modulation allostérique du récepteur nicotinique alpha-7 de l'acétylcholine (109). Cependant, l'ivermectine n'a pas semblé rectifier la perte pondérale distinctive de la maladie dans ce modèle, et les concentrations de médicament n'ont pas été mesurées afin de les extrapoler à celles obtenues chez l'humain. Il demeure dans l'ensemble une grande incertitude quant à la pertinence d'une action immunomodulatrice ou anti-inflammatoire éventuelle de l'ivermectine.

6.8 Hydroxychloroquine (publié le 17 décembre 2020)

Info-capsule

Les recommandations sur l'hydroxychloroquine ont été publiées le 17 décembre 2020 en tant que [troisième version](#) des orientations évolutives de l'OMS, ainsi que dans les [recommandations rapides](#) de la revue BMJ. Cette version faisait suite à la prépublication le 15 octobre 2020 des résultats de l'essai SOLIDARITY de l'OMS portant sur les traitements par hydroxychloroquine, par remdésivir et par lopinavir/ritonavir chez des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 (15). Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur l'hydroxychloroquine dans cette neuvième version des orientations.

Chez les patients atteints de la COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie

Recommandation : administration déconseillée

Nous recommandons de n'utiliser ni l'hydroxychloroquine ni la chloroquine (*recommandation forte contre l'administration*).

Remarque : cette recommandation s'applique indépendamment du degré de gravité de la maladie et de la durée des symptômes des patients.

Informations pratiques

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a émis une recommandation forte contre l'administration d'hydroxychloroquine ou de chloroquine pour le traitement des patients atteints de la COVID-19. L'administration d'hydroxychloroquine pourrait empêcher les patients de recevoir d'autres médicaments importants qui allongent eux aussi l'intervalle QT, comme l'azithromycine et les fluoroquinolones. Il faut faire preuve d'une très grande prudence en cas d'utilisation simultanée de médicaments qui allongent l'intervalle QT.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

L'hydroxychloroquine et la chloroquine ne réduisent probablement pas le taux de mortalité ou le recours à la ventilation mécanique et peuvent ne pas réduire la durée d'hospitalisation. Les données probantes n'excluent pas la possibilité que l'administration d'hydroxychloroquine soit associée à un risque légèrement accru de décès et de recours à la ventilation mécanique. L'effet sur les autres résultats de moindre importance, notamment la durée des symptômes, l'admission à l'hôpital et la durée de la ventilation mécanique, reste incertain.

L'hydroxychloroquine peut augmenter le risque de diarrhée et de nausées ou de vomissements, ce qui est cohérent avec les données probantes relatives à son utilisation dans le traitement d'autres affections. La diarrhée et les vomissements peuvent augmenter le risque d'hypovolémie, d'hypotension et de lésions rénales aiguës, notamment lorsque les ressources de soins de santé sont limitées. On ne connaît pas avec certitude l'effet éventuel de l'hydroxychloroquine ni son amplitude, sur le risque de toxicité cardiaque, y compris les arythmies engageant le pronostic vital.

Les analyses de sous-groupes n'ont indiqué aucune modification de l'effet en fonction du degré de gravité de la maladie (comparaison d'une forme critique à une forme grave ou bénigne de la maladie, ou d'une forme bénigne à une forme grave ou critique) ou de l'âge (comparaison des patients de moins de 70 ans à ceux qui sont plus âgés). De plus, la dose cumulative et les concentrations sériques minimales attendues au jour 3 n'ont eu aucune influence sur l'effet, pour aucun résultat. Nous avons donc supposé des effets similaires dans tous les sous-groupes.

Nous avons également examiné les données probantes comparant l'utilisation d'hydroxychloroquine associée à l'azithromycine à l'utilisation d'hydroxychloroquine seule. Pour tous les résultats, aucune donnée n'a montré que l'ajout d'azithromycine modifiait l'effet de l'hydroxychloroquine (fiabilité très faible).

Fiabilité des données probantes

En ce qui concerne les principaux résultats du taux de mortalité et du recours à la ventilation mécanique, le groupe a considéré que la fiabilité des données probantes était modérée. Des préoccupations subsistaient quant à l'absence d'insu dans les essais les plus vastes et aux imprécisions. Par exemple, étant donné l'intervalle de crédibilité qui entoure l'effet global, il est possible que le taux de mortalité soit légèrement diminué. Les données probantes relatives à la diarrhée, aux nausées et aux vomissements étaient de faible qualité, en raison de l'absence d'insu dans de nombreux essais et parce que

les essais signalant ces résultats portaient sur un nombre de patients inférieur à la taille optimale des informations (même si l'intervalle de crédibilité se situait entièrement du côté des effets néfastes pour les deux résultats).

Pour tous les autres résultats, la fiabilité des données probantes était faible ou très faible. Les principales préoccupations relatives aux données étaient les imprécisions (les intervalles de crédibilité incluaient aussi bien des effets bénéfiques importants que des effets néfastes importants) et un risque de biais (absence d'insu).

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), le GDG a estimé que la quasi-totalité des patients bien informés ne voudrait pas prendre l'hydroxychloroquine, compte tenu des données probantes qui laissent penser que ce médicament n'entraîne aucun effet sur le taux de mortalité ou le recours nécessaire à la ventilation mécanique, et qu'il existe un risque d'événements indésirables, comme une diarrhée, des nausées et des vomissements. Le groupe n'attendait pas de variation majeure des valeurs et préférences entre les différents patients concernant cette intervention.

Ressources et autres considérations

L'hydroxychloroquine et la chloroquine sont des médicaments relativement peu coûteux par rapport aux autres médicaments utilisés dans la lutte contre la COVID-19 et sont largement disponibles, même dans les milieux à faible revenu. Le groupe a néanmoins considéré que la quasi-totalité des patients choisirait de ne pas prendre de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine, car les effets néfastes l'emportent sur les effets bénéfiques. Bien que le coût du médicament par patient soit faible, le GDG a soulevé la question d'un détournement de l'attention et des ressources au détriment de soins entraînant des effets bénéfiques probables, comme l'utilisation de corticostéroïdes pour traiter les formes graves de la COVID-19, et autres soins de soutien.

Justification

Lorsqu'il est passé des données probantes à la recommandation forte contre l'administration d'hydroxychloroquine ou de chloroquine aux patients atteints de la COVID-19, le groupe a mis l'accent sur la fiabilité modérée des données probantes qui montraient que ces médicaments ne diminuent probablement pas le taux de mortalité ou le recours nécessaire à la ventilation mécanique. Il a également relevé les données probantes montrant que le traitement pouvait avoir des effets néfastes, avec une augmentation des cas de nausées et de diarrhée. Le GDG ne prévoit pas une grande variabilité des valeurs et des préférences des patients, ainsi que d'autres facteurs contextuels, tels que les considérations relatives aux ressources, l'accessibilité, la faisabilité et les conséquences sur l'équité en santé (voir la section « Des données probantes à la prise de décisions » pour un résumé de ces facteurs).

Analyses de sous-groupes

Le groupe n'a pas trouvé de données probantes en faveur d'un effet de sous-groupe entre les patients atteints de la maladie à divers degrés de gravité, entre les adultes et les personnes âgées ou entre les différentes doses, et n'a donc émis aucune recommandation relative à un sous-groupe pour ce médicament. En d'autres termes, la recommandation forte s'applique, quels que soient le degré de gravité de la maladie, la classe d'âge, la dose et la posologie d'hydroxychloroquine.

Les essais incluaient des patients du monde entier, atteints de la maladie à divers degrés de gravité, et traités dans des contextes variés (en ambulatoire ou hospitalisés). Bien que les essais n'aient pas signalé les effets de sous-groupe en fonction du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes, de nombreux essais ont recruté des patients aux premiers stades de la maladie. Ensemble, tous ces éléments ont conduit le GDG à considérer que les données probantes s'appliquent à tous les patients atteints de la COVID-19.

Applicabilité

Populations particulières

Aucun des essais contrôlés randomisés (ECR) inclus ne recrutait d'enfants. De ce fait, la possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants est actuellement incertaine. Cependant, le groupe n'avait aucune raison de penser que les enfants atteints de la COVID-19 répondraient différemment à un traitement par hydroxychloroquine. Des considérations similaires s'appliquent aux femmes enceintes, puisqu'aucune donnée ne concerne directement cette population ; cependant, il n'y a aucune raison de croire que les femmes enceintes répondraient différemment des autres adultes. L'hydroxychloroquine traverse la barrière placentaire, ce qui soulève des inquiétudes quant au risque de lésions rétinienne chez le nouveau-né. Bien que l'hydroxychloroquine soit administrée aux femmes enceintes atteintes de maladies auto-immunes généralisées, comme le lupus érythémateux disséminé, les femmes enceintes peuvent avoir encore plus de raisons d'hésiter à utiliser l'hydroxychloroquine comme traitement de la COVID-19.

En association avec l'azithromycine

Pour tous les résultats, aucune donnée tirée de la méta-analyse en réseau n'a montré que l'ajout d'azithromycine modifiait l'effet de l'hydroxychloroquine. Étant donné qu'aucun essai n'a montré que l'azithromycine pourrait modifier de façon favorable l'effet de l'hydroxychloroquine, la recommandation contre l'utilisation d'hydroxychloroquine et de chloroquine s'applique, que les patients reçoivent simultanément de l'azithromycine ou non.

Incertitudes

Veillez consulter la fin du document pour connaître les incertitudes résiduelles (section 9). Le GDG a considéré que les études futures ne permettraient sans doute pas de découvrir un sous-groupe de patients pour lesquels la prise d'hydroxychloroquine ou de chloroquine entraînerait un effet bénéfique.

Question clinique/PICO

Population : patients atteints de la COVID-19 (tous les degrés de gravité de la maladie)
Intervention : hydroxychloroquine
Comparaison : soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

La méta-analyse en réseau évolutive des données sur l'hydroxychloroquine reposait sur 30 ECR portant sur 10 921 participants avec des estimations relatives des effets concernant les résultats importants pour les patients (voir le [tableau](#)). Cinq de ces essais (en tout, 414 participants) ont randomisé certains patients pour qu'ils reçoivent de la chloroquine.

Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus de l'hydroxychloroquine par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt chez les patients atteints de COVID-19, ainsi que leur degré de fiabilité. Voir la section 7 pour connaître la source des estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus.

Analyse de sous-groupes

Pour l'hydroxychloroquine, le GDG a demandé des analyses de sous-groupes fondées sur : l'âge (enfants/adultes [<70 ans]/personnes âgées [70 ans et plus]) ; le degré de gravité de la maladie (forme bénigne/grave/critique de la COVID-19) ; et l'administration concomitante éventuelle d'azithromycine.

Le groupe a également demandé une analyse de sous-groupes relative à une dose faible ou élevée d'hydroxychloroquine. Il n'a pas été possible d'approcher la posologie d'hydroxychloroquine par catégorie, car les doses de charge et d'entretien, et la durée du traitement variaient entre les essais. Pour cette raison, en collaboration avec un spécialiste en pharmacologie (professeur Andrew Owen), nous avons modélisé les concentrations sériques attendues dans le temps. Nous avons émis l'hypothèse que des concentrations minimales plus importantes en début de traitement (p. ex. concentration minimale au jour 3) pourraient être plus efficaces que des concentrations minimales précoces plus faibles. Nous avons également émis l'hypothèse que des concentrations sériques maximales plus importantes (p. ex. concentration de pointe au dernier jour) pourraient entraîner un plus grand risque d'effets indésirables comparativement à des concentrations sériques maximales plus faibles. Dans notre modèle de pharmacocinétique, il existait une corrélation forte entre la dose cumulative et toutes les mesures de concentration sérique au jour 3 et au dernier jour de traitement ; nous avons donc décidé d'utiliser la dose cumulative comme analyse primaire. La corrélation la moins forte s'observait entre la concentration minimale au jour 3 et la dose cumulative totale ($R^2 = 0,376$) ; nous avons donc effectué une analyse de sous-groupes de la sensibilité, à l'aide des concentrations minimales attendues au jour 3 pour les résultats en matière d'efficacité.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Hydroxychloroquine	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 1,11 (IC à 95 % : 0,95-1,31) D'après les données de 10 859 participants à 29 études ¹ (contrôlées randomisées)	106 pour 1000	116 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais marginal et d'imprécisions ²	L'hydroxychloroquine ne réduit probablement pas le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Odds ratio 1,2 (IC à 95 % : 0,83-1,81) D'après les données de 6379 participants à 5 études (contrôlées randomisées)	105 pour 1000	123 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais marginal et d'imprécisions importantes ³	L'hydroxychloroquine ne réduit probablement pas le recours à la ventilation mécanique.
Clairance virale 7 jours	Odds ratio 1,08 (IC à 95 % : 0,25-4,78) D'après les données de 280 participants à 4 études ⁴ (contrôlées randomisées)	483 pour 1000	502 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions très importantes ⁵	L'effet de l'hydroxychloroquine sur la clairance virale est très incertain.
Admission à l'hôpital	Odds ratio 0,39 (IC à 95 % : 0,12-1,28) D'après les données de 465 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	47 pour 1000	19 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions très importantes et du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁶	L'effet de l'hydroxychloroquine sur l'admission à l'hôpital est incertain.
Toxicité cardiaque	D'après les données de 3287 participants à 7 études (contrôlées randomisées)	46 pour 1000	56 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions importantes, d'un risque de biais et du caractère indirect des informations ⁷	L'effet de l'hydroxychloroquine sur la toxicité cardiaque est incertain.
Diarrhée	Odds ratio 1,95 (IC à 95 % : 1,4-2,73) D'après les données de 979 participants à 6 études (contrôlées randomisées)	149 pour 1000	255 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions importantes et du risque de biais ⁸	L'hydroxychloroquine peut augmenter le risque de diarrhée.
Nausées/ vomissements	Odds ratio 1,74 (IC à 95 % : 1,26-2,41) D'après les données de 1429 participants à 7 études (contrôlées randomisées)	99 pour 1000	161 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions importantes et d'un risque de biais élevés ⁹	L'hydroxychloroquine peut augmenter le risque de nausées et de vomissements.
Délire	Odds ratio 1,59 (IC à 95 % : 0,77-3,28) D'après les données de 423 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	62 pour 1000	95 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions très importantes et du caractère indirect d'une bonne part des informations ¹⁰	L'effet de l'hydroxychloroquine sur le délire est incertain.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Hydroxychloroquine	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Délai d'amélioration clinique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 479 participants à 5 études (contrôlées randomisées)	11 jours (moyenne)	9 jours (moyenne)	Très faible En raison d'un risque de biais élevé, d'imprécisions et du caractère indirect des informations ¹¹	L'effet de l'hydroxychloroquine sur le délai d'amélioration clinique est incertain.
Durée d'hospitalisation	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 5534 participants à 5 études (contrôlées randomisées)	12,8 jours (moyenne)	12,9 jours (moyenne)	Faible En raison d'imprécisions importantes et d'un risque de biais élevé ¹²	L'hydroxychloroquine peut n'avoir aucun effet sur la durée d'hospitalisation.
Délai de clairance virale	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 440 participants à 5 études (contrôlées randomisées)	9,7 jours (moyenne)	10,6 jours (moyenne)	Très faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions très importantes ¹³	L'effet de l'hydroxychloroquine sur le délai de clairance virale est incertain.
Événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	D'après les données de 210 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	Deux des 108 patients ayant été randomisés dans le bras recevant l'hydroxychloroquine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Ce n'était le cas pour aucun des 102 patients du bras recevant le placebo ou les soins habituels.		Très faible En raison d'imprécisions extrêmement importantes ¹⁴	L'effet de l'hydroxychloroquine sur les événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux est incertain.

1. Revue systématique [1]. **Référence/compositeur** : étude principale. Les risques de référence pour la mortalité et la ventilation mécanique ont été dérivés de l'essai SOLIDARITY de l'OMS pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19.
2. **Imprécisions : importantes**. L'IC à 95 % chevauche la différence minimale importante (réduction de 2 % du taux de mortalité).
3. **Imprécisions : importantes**. Intervalles de confiance larges.
4. Revue systématique. Nous avons utilisé le taux d'événement médian pour tous les patients randomisés dans le bras recevant les soins habituels pour tous les essais inclus. **Référence/compositeur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Référence à l'appui** : [3].
5. **Imprécisions : très importantes**. Intervalles de confiance larges.
6. **Caractère indirect : une bonne part des informations**. **Imprécisions : très importantes**.
7. **Risque de biais : élevé**. Études sans insu -> différences de détection de la toxicité cardiaque. **Caractère indirect : une bonne part des informations**. La mesure d'une forte toxicité cardiaque varie selon les études. **Imprécisions : importantes**.
8. **Risque de biais : élevé**. Préoccupations atténuées en raison d'un effet important et de preuves indirectes montrant des résultats cohérents. **Imprécisions : importantes**. Taille sous-optimale des informations. **Augmentation : grande ampleur de l'effet**.
9. **Risque de biais : élevé**. Préoccupations atténuées en raison d'un effet important et de preuves indirectes montrant des résultats cohérents. **Imprécisions : importantes**. Taille sous-optimale des informations. **Augmentation : grande ampleur de l'effet**.
10. **Caractère indirect : une bonne part des informations**. Ce résultat n'a pas été étudié de façon systématique et la définition de « délire » n'a pas été précisée. **Imprécisions : très importantes**.
11. **Risque de biais : élevé**. **Caractère indirect : une bonne part des informations**. La mesure de l'amélioration clinique varie selon les études. **Imprécisions : importantes**.
12. **Risque de biais : élevé**. **Imprécisions : importantes**. Intervalles de confiance larges.
13. **Risque de biais : élevé**. **Imprécisions : très importantes**.
14. **Imprécisions : extrêmement importantes**.

6.9 Lopinavir/ritonavir (publié le 17 décembre 2020)

Info-capsule

Les recommandations sur le lopinavir/ritonavir ont été publiées le 17 décembre 2020 en tant que [troisième version](#) des orientations évolutives de l'OMS, ainsi que dans les [recommandations rapides](#) de la revue BMJ. Cette version faisait suite à la prépublication le 15 octobre 2020 des résultats de l'essai SOLIDARITY de l'OMS portant sur les traitements par lopinavir/ritonavir, par remdésivir et par hydroxychloroquine chez des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 (15). Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur le lopinavir/ritonavir dans cette neuvième version des orientations.

Chez les patients atteints de la COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie

Recommandation :
administration déconseillée

Nous recommandons de ne pas utiliser le lopinavir/ritonavir (*recommandation forte contre l'administration*).

Remarque : cette recommandation s'applique indépendamment du degré de gravité de la maladie et de la durée des symptômes des patients.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a constaté qu'on ne dispose pas de données probantes prouvant que le lopinavir/ritonavir améliore les résultats importants pour les patients, comme la réduction du taux de mortalité, du recours nécessaire à la ventilation mécanique ou du délai d'amélioration clinique. Les données probantes relatives au taux de mortalité et au recours nécessaire à la ventilation mécanique étaient de fiabilité modérée ; celles relatives aux autres résultats étaient de fiabilité faible ou très faible.

Selon des données probantes de fiabilité faible, le lopinavir/ritonavir peut augmenter le risque de diarrhée, de nausées et de vomissements, ce qui est cohérent avec les preuves indirectes ayant évalué l'utilisation de ce médicament chez des patients vivant avec le VIH. La diarrhée et les vomissements peuvent augmenter le risque d'hypovolémie, d'hypotension et de lésions rénales aiguës, notamment lorsque les ressources de soins de santé sont limitées. L'effet sur la clairance virale et sur les lésions rénales aiguës était incertain.

Les analyses de sous-groupes n'ont indiqué aucune modification de l'effet en fonction du degré de gravité de la maladie (comparaison d'une forme critique à une forme grave ou bénigne de la maladie, ou d'une forme bénigne à une forme grave ou critique) ou de l'âge (comparaison des patients de moins de 70 ans à ceux de 70 ans et plus). Étant donné l'absence de données probantes relatives à un effet statistique de sous-groupe, nous n'avons pas fait d'évaluation formelle au moyen de l'outil ICEMAN.

Fiabilité des données probantes

Les données probantes sont tirées d'une revue systématique associée à une méta-analyse en réseau, portant sur sept essais contrôlés randomisés (ECR) et regroupant les données de 7429 patients hospitalisés et atteints de la COVID-19 à des degrés de gravité divers, les résultats d'intérêt ayant été communiqués de diverses façons au groupe (1). Le groupe s'est accordé à penser que les données concernant le taux de mortalité et le recours nécessaire à la ventilation mécanique étaient modérément fiables, que celles concernant la diarrhée, les nausées et la durée d'hospitalisation étaient peu fiables, et que les estimations des effets concernant la clairance virale, les lésions rénales aiguës et le délai d'amélioration clinique étaient très peu fiables. La fiabilité concernant la majorité des résultats a été revue à la baisse en raison du risque de biais et d'imprécisions (larges intervalles de confiance n'excluant pas des effets bénéfiques ou néfastes importants).

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), le GDG a estimé que la quasi-totalité des patients bien informés ne voudrait pas prendre de lopinavir/ritonavir, compte tenu des données probantes qui laissent penser que ce

médicament n'entraîne probablement aucun effet sur le taux de mortalité ou le recours nécessaire à la ventilation mécanique, et qu'il existe un risque d'événements indésirables, comme une diarrhée, des nausées et des vomissements. Le groupe n'attendait pas de variation majeure des valeurs et préférences entre les différents patients concernant cette intervention.

Ressources et autres considérations

Bien que le coût du lopinavir/ritonavir ne soit pas aussi élevé que celui d'autres médicaments expérimentaux contre la COVID-19, et que la plupart des structures de soins de santé aient habituellement accès à ce médicament, le GDG a soulevé la question des coûts d'opportunité et l'importance de ne pas détourner l'attention et les ressources consacrées aux meilleurs soins de soutien ou à l'utilisation de corticostéroïdes pour traiter les formes graves de la COVID-19.

Justification

Lorsqu'il est passé des données probantes à la recommandation forte contre l'administration de lopinavir/ritonavir aux patients atteints de la COVID-19, le groupe a mis l'accent sur la fiabilité modérée des données probantes qui montraient que ce médicament ne diminue probablement pas le taux de mortalité ou le recours nécessaire à la ventilation mécanique. Il a également relevé les données probantes montrant que le traitement pouvait avoir des effets néfastes, avec une augmentation des cas de nausées et de diarrhée. Le GDG ne prévoit pas une grande variabilité des valeurs et des préférences des patients, et a jugé que d'autres facteurs contextuels, tels que les considérations relatives aux ressources, l'accessibilité, la faisabilité et les conséquences sur l'équité en santé, ne modifieraient pas la recommandation (voir la section « Des données probantes à la prise de décisions » pour un résumé de ces facteurs).

Analyse de sous-groupes

Le groupe n'a pas trouvé de données probantes en faveur d'un effet de sous-groupe entre les patients atteints de la maladie à divers degrés de gravité, ou entre les adultes et les personnes âgées, et n'a donc émis aucune recommandation relative à un sous-groupe pour ce médicament. Bien que les essais n'aient pas signalé les effets de sous-groupe en fonction du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes, de nombreux essais ont recruté des patients aux premiers stades de la maladie. La recommandation forte s'applique, quel que soit le degré de gravité de la maladie et la classe d'âge.

Applicabilité

Aucun des ECR inclus ne recrutait d'enfants. De ce fait, la possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants est actuellement incertaine. Cependant, le groupe n'avait aucune raison de penser que les enfants atteints de la COVID-19 répondraient différemment à un traitement par lopinavir/ritonavir. Des considérations similaires s'appliquent aux femmes enceintes, puisqu'aucune donnée ne concerne directement cette population ; cependant, il n'y a aucune raison de croire que les femmes enceintes répondraient différemment des autres adultes. Les patients qui prennent du lopinavir/ritonavir pour traiter une infection à VIH doivent habituellement continuer à prendre ce médicament alors qu'ils reçoivent des soins contre la COVID-19.

Incertitudes

Veillez consulter la fin du document pour connaître les incertitudes résiduelles (section 9). Le GDG a considéré que les études futures ne permettraient sans doute pas de découvrir un sous-groupe de patients pour lesquels la prise de lopinavir/ritonavir entraînerait un effet bénéfique.

Considérations supplémentaires

Chez les patients atteints d'une infection à VIH non diagnostiquée ou non traitée, le lopinavir/ritonavir seul peut favoriser une résistance du VIH à d'importants antirétroviraux. L'utilisation étendue du lopinavir/ritonavir pour le traitement de la COVID-19 peut conduire à des pénuries de médicaments pour les personnes vivant avec le VIH.

Question clinique/PICO

Population : patients atteints de la COVID-19 (tous les degrés de gravité de la maladie)
Intervention : lopinavir/ritonavir
Comparaison : soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

La méta-analyse en réseau évolutive des données sur le lopinavir/ritonavir reposait sur sept ECR incluant 7429 participants. On notera que les études prises en compte n'ont pas recruté d'enfants ou d'adolescents de moins de 19 ans (voir le [tableau](#)). Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus du lopinavir/ritonavir par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt chez les patients atteints de COVID-19, quelle que soit sa gravité, ainsi que leur degré de fiabilité. Voir la section 7 pour connaître la source des estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus.

Analyse de sous-groupes

Pour le lopinavir/ritonavir, le GDG a demandé des analyses de sous-groupes fondées sur l'âge (enfants/adultes [âgés de moins de 70 ans]/personnes âgées [70 ans et plus]) et sur le degré de gravité de la maladie (forme bénigne/grave/critique de la COVID-19). Le GDG s'est penché sur d'autres sous-groupes d'intérêt potentiel, y compris le temps entre l'apparition des symptômes et la mise en route du traitement, et l'utilisation simultanée d'autres médicaments, mais a reconnu que ces analyses ne pourraient être réalisées en l'absence d'un accès aux données individuelles des participants ou de rapports plus détaillés provenant des divers essais cliniques.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Lopinavir/ritonavir	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité	Odds ratio 1 (IC à 95 % : 0,82-1,2) D'après les données de 8061 participants à 4 études ¹ (contrôlées randomisées)	106 pour 1000	106 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais marginal et d'imprécisions ²	Le lopinavir/ritonavir n'a probablement aucun effet sur le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Risque relatif 1,16 (IC à 95 % : 0,98-1,36) D'après les données de 7579 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	105 pour 1000	122 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais marginal et d'imprécisions ³	Le lopinavir/ritonavir ne réduit probablement pas le recours à la ventilation mécanique.
Clairance virale	Odds ratio 0,35 (IC à 95 % : 0,04-1,97) D'après les données de 171 participants à 2 études ⁴ (contrôlées randomisées)	483 pour 1000	246 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions très importantes ⁵	L'effet du lopinavir/ritonavir sur la clairance virale est très incertain.
Lésions rénales aiguës	Risque relatif D'après les données de 259 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	45 pour 1000	25 pour 1000	Très faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions très importantes ⁶	L'effet du lopinavir/ritonavir sur les lésions rénales aiguës est incertain.
Diarrhée	Odds ratio 4,28 (IC à 95 % : 1,99-9,18) D'après les données de 370 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	67 pour 1000	235 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions ; augmenté en raison de la grande ampleur de l'effet ⁷	Le lopinavir/ritonavir peut augmenter le risque de diarrhée.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Lopinavir/ritonavir	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Nausées/vomissements	Risque relatif D'après les données de 370 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	17 pour 1000	177 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions ⁸	Le lopinavir/ritonavir peut augmenter le risque de nausées et de vomissements.
Délai d'amélioration clinique	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 199 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	11 jours (moyenne)	10 jours (moyenne)	Très faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions très importantes ⁹	L'effet du lopinavir/ritonavir sur le délai d'amélioration clinique est très incertain.
Durée d'hospitalisation	Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 5239 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	12,8 jours (moyenne)	12,5 jours (moyenne)	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions ¹⁰	Le lopinavir/ritonavir peut n'avoir aucun effet sur la durée d'hospitalisation.

1. Revue systématique. **Référence/comparateur** : étude principale [15]. Les risques de référence pour la mortalité et la ventilation mécanique ont été dérivés de l'essai SOLIDARITY de l'OMS pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19. **Référence à l'appui** : [1].
2. **Imprécisions : importantes**. L'IC à 95 % chevauche la différence minimale importante (réduction de 2 % du taux de mortalité).
3. **Imprécisions : importantes**. Intervalles de confiance larges.
4. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. Nous avons utilisé le taux d'événement médian pour tous les patients randomisés dans le bras recevant les soins habituels pour tous les essais inclus. **Référence à l'appui** : [1].
5. **Imprécisions : très importantes**. Intervalles de confiance larges.
6. **Risque de biais : élevé. Imprécisions : très importantes**. Intervalles de confiance larges.
7. **Risque de biais : élevé**. Préoccupations atténuées en raison d'un effet important et de preuves indirectes montrant des résultats cohérents. **Imprécisions : importantes**. Peu de patients et d'événements. **Augmentation : grande ampleur de l'effet**.
8. **Risque de biais : élevé**. Préoccupations atténuées en raison d'un effet important et de preuves indirectes montrant des résultats cohérents. **Imprécisions : importantes**. Peu de patients et d'événements. **Augmentation : grande ampleur de l'effet**.
9. **Risque de biais : élevé. Imprécisions : très importantes**. Intervalles de confiance larges ; peu de patients.
10. **Risque de biais : élevé. Imprécisions : importantes**. Intervalles de confiance larges.

6.10 Remdésivir (publié le 20 novembre 2020)

Info-capsule

Les recommandations sur le remdésivir ont été publiées le 20 novembre 2020 en tant que [deuxième version](#) de ces orientations évolutives de l'OMS, ainsi que dans les [recommandations rapides](#) de la revue BMJ. Cette version faisait suite à la prépublication le 15 octobre 2020 des résultats de l'essai SOLIDARITY de l'OMS portant sur les traitements par remdésivir, par hydroxychloroquine et par lopinavir/ritonavir chez des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 (15). Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur le remdésivir dans cette neuvième version des orientations. Important : cette recommandation est en cours de révision, les résultats de nouveaux essais étant disponibles, et devrait être actualisée dans la prochaine version de ces orientations. La recommandation actuelle repose sur l'évaluation initiale du groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) et ne reflète pas les meilleures données factuelles actuelles.

Chez les patients atteints de la COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie

Recommandation conditionnelle :
administration déconseillée

En cours
de révision

Nous suggérons de ne pas administrer de remdésivir (*recommandation conditionnelle : administration déconseillée*).

Informations pratiques

Le GDG a formulé une recommandation conditionnelle contre l'administration du remdésivir aux patients hospitalisés atteints de la COVID-19. Si l'administration du remdésivir est envisagée, il convient de noter qu'elle est contre-indiquée pour les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique (taux de référence d'alanine aminotransférase [ALAT] >5 fois la limite supérieure de la normale) ou rénal (DFGe <30 ml/min). À ce jour, le remdésivir ne peut être administré que par voie intraveineuse, et sa disponibilité est relativement limitée.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Le GDG a constaté qu'on ne dispose pas de données probantes prouvant que le remdésivir améliore les résultats importants pour les patients, comme une réduction du taux de mortalité, du recours nécessaire à la ventilation mécanique ou du délai d'amélioration clinique. Cela étant, compte tenu de la faible fiabilité des données probantes associées, ces résultats, en particulier le taux de mortalité, ne prouvent pas que le remdésivir soit inefficace ; il n'en reste pas moins que les données disponibles sont insuffisantes pour confirmer que le remdésivir améliore les résultats importants pour les patients.

Les essais n'ont pas démontré un risque accru d'événements indésirables graves (EIG). Il est toutefois nécessaire de renforcer la pharmacovigilance, car, en règle générale, ces événements sont rarement signalés et ceux qui sont rares pourraient ne pas être repérés, même dans le cadre d'essais contrôlés randomisés (ECR) à grande échelle.

Il est ressorti d'une analyse de sous-groupes que le traitement par remdésivir pourrait entraîner une augmentation du taux de mortalité pour les personnes se trouvant dans un état critique et une diminution de ce taux pour celles qui sont atteintes d'une forme grave ou bénigne de la maladie. Le groupe a jugé que cet effet de sous-groupes (évalué au moyen de l'outil ICEMAN) n'était pas suffisamment crédible globalement pour formuler des recommandations en la matière. La faible fiabilité générale des données probantes sur les effets tant bénéfiques que néfastes du remdésivir, du fait du risque de biais et d'imprécisions relevés dans les essais pris en compte, a également contribué à l'appréciation du groupe.

Fiabilité des données probantes

Les données probantes sont tirées d'une revue systématique associée à une méta-analyse en réseau, portant sur quatre ECR et regroupant les données de 7333 patients hospitalisés et atteints de la COVID-19 à des degrés de gravité divers, les résultats d'intérêt ayant été communiqués de diverses façons au groupe (1). Le groupe s'est accordé à penser que les estimations de tous les effets — tant bénéfiques que néfastes et concernant tous les résultats importants pour les patients — étaient peu fiables, principalement en raison du risque de biais et d'imprécisions (larges intervalles de confiance qui n'excluent pas les effets bénéfiques ou néfastes importants).

Les données probantes concernant la clairance virale et le délire étaient très peu fiables.

Préférences et valeurs

S'appuyant sur les valeurs et les préférences convenues (voir section 7), le GDG a estimé que la majorité des patients serait réticente à prendre le remdésivir compte tenu de la fiabilité très faible des données sur les effets sur le taux de mortalité et les autres résultats prioritaires. C'est particulièrement le cas lorsque les données suggèrent que les effets bénéfiques du remdésivir, s'ils existent, sont susceptibles d'être faibles et que de graves effets néfastes sont possibles. Le groupe a toutefois reconnu que les valeurs et les préférences sont susceptibles de varier, et que des patients et des cliniciens choisiront d'utiliser le remdésivir, compte tenu du fait que les données probantes n'ont pas exclu la possibilité d'effets bénéfiques.

Ressources et autres considérations

En règle générale, la mise en place d'un nouveau traitement requiert des données probantes qui en confirment les effets importants de manière plus fiable que celles dont on dispose actuellement pour le remdésivir, et qui, de préférence, sont étayées par une analyse coût-efficacité. Faute d'informations en la matière, le GDG a soulevé la question des coûts d'opportunité et l'importance de ne pas détourner l'attention et les ressources consacrées aux meilleurs soins de soutien ou à l'utilisation de corticostéroïdes pour traiter les formes graves de la COVID-19. Il a été constaté que le remdésivir n'est actuellement administré que par voie intraveineuse, et que sa disponibilité à l'échelle mondiale est aujourd'hui limitée.

Justification

Lorsqu'il est passé des données probantes à la recommandation conditionnelle contre l'administration de remdésivir aux patients atteints de la COVID-19, le groupe a mis l'accent sur les données probantes qui montraient que le remdésivir pourrait ne pas avoir d'effet sur le taux de mortalité, le recours nécessaire à la ventilation mécanique, la guérison des symptômes, ni sur les autres résultats importants pour les patients, mais a souligné que les données en la matière étaient peu fiables. Il a également pris note de la variabilité prévue des valeurs et des préférences des patients, ainsi que d'autres facteurs contextuels, tels que les considérations relatives aux ressources, l'accessibilité, la faisabilité et les conséquences sur l'équité en santé (voir la section « Des données probantes à la prise de décisions » pour un résumé de ces facteurs).

Il importe de noter que, compte tenu de la faible fiabilité des données probantes se rapportant à ces résultats, le groupe a conclu qu'elles ne prouvaient pas que le remdésivir n'avait pas d'effet bénéfique ; il n'en reste pas moins que les données actuellement disponibles ne montrent pas qu'il améliore les résultats importants pour les patients. Compte tenu notamment des coûts et des répercussions sur les ressources qu'implique le recours au remdésivir, mais conformément à la démarche qu'appelle l'emploi de tout nouveau médicament, le groupe a estimé qu'il importait avant tout de démontrer l'efficacité de ce médicament, ce que les données dont on dispose actuellement n'établissent pas. Il a fait observer qu'on ne disposait pas de données probantes montrant un risque accru d'EIG chez les patients recevant du remdésivir, tout au moins d'après les essais pris en compte. Pour le confirmer, il est nécessaire de renforcer la pharmacovigilance, car, en règle générale, ces événements sont rarement signalés et ceux qui sont rares pourraient ne pas être repérés, même dans le cadre d'ECR à grande échelle.

Analyse de sous-groupes

Le groupe a examiné attentivement un effet potentiel de sous-groupe entre les patients atteints de la maladie à divers degrés de gravité, laissant supposer une augmentation possible du taux de mortalité pour les cas critiques de la maladie et une diminution possible de ce taux pour les cas graves ou bénins. Pour cette analyse, les cas critiques de la maladie ont été définis comme ceux qui nécessitent une ventilation, avec ou sans intubation ; les cas graves, comme ceux qui requièrent une oxygénothérapie (mais qui ne répondent pas aux critères des cas critiques) ; et les cas bénins comme tous les autres cas. Les patients nécessitant une canule nasale à haut débit représentaient une faible proportion des cas et ont été classés comme atteints d'une forme grave (SOLIDARITY) (15) ou critique (ACTT-1) (119) de la maladie. Compte tenu du fait que l'analyse a essentiellement porté sur les comparaisons de sous-groupes au sein d'une même étude pour les différentes formes de gravité de la maladie, l'essai SIMPLE-MODERATE n'a pas pu être pris en considération, car il ne portait que sur des patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19. Le groupe a examiné les résultats de l'analyse fréquentiste des effets aléatoires et ceux de l'analyse bayésienne post-hoc, qui comprenait une méta-régression utilisant l'étude comme effet aléatoire.

Le GDG a estimé que l'analyse des sous-groupes évaluant les différences de taux de mortalité selon la gravité de la maladie n'était pas suffisamment crédible pour formuler des recommandations en la matière. Au nombre des facteurs importants qui ont influé sur cette décision, on mentionnera que les chercheurs n'ont pas émis d'hypothèse a priori sur la valence de l'effet de sous-groupe, que les données qui permettraient d'étayer les conclusions sur les sous-groupes sont insuffisantes ou font défaut, et que les points de coupure utilisés pour examiner les sous-groupes d'intérêt sont relativement arbitraires. La faible fiabilité

générale des données sur les effets tant bénéfiques que néfastes du remdésivir, due au risque de biais et d'imprécisions, en est un autre facteur. Le groupe a souligné qu'en dépit de la recommandation conditionnelle contre l'utilisation du remdésivir, il appuie la poursuite des ECR visant à évaluer ce médicament, en vue notamment d'apporter des données plus fiables sur des sous-groupes de patients particuliers.

Le groupe avait au préalable demandé des analyses d'autres sous-groupes importants de patients, y compris les enfants et les personnes âgées, mais il n'existait pas de données se rapportant expressément à ces groupes. Aucun des ECR retenus ne recrutait d'enfants, et bien que des personnes âgées aient été incluses dans certains essais, leurs résultats n'ont pas été notifiés séparément. Qui plus est, il n'existe pas de données pharmacocinétiques ni de données d'innocuité sur le remdésivir pour les enfants. De ce fait, la possibilité d'appliquer cette recommandation aux enfants est actuellement incertaine.

Question clinique/PICO

Population : patients atteints de la COVID-19 (tous les degrés de gravité de la maladie)
Intervention : remdésivir
Comparaison : soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

Sur la base de quatre ECR réalisés auprès de 7333 participants (15)(119)(120)(121), la méta-analyse en réseau évolutive a permis d'obtenir des estimations relatives des effets concernant les résultats importants pour les patients. On notera que les études prises en compte n'ont pas recruté d'enfants ou d'adolescents de moins de 19 ans (voir le [tableau](#)). Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus du remdésivir par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt pour les patients atteints de COVID-19, quelle que soit sa gravité, ainsi que leur degré de fiabilité. Voir la section 7 pour connaître la source des estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus.

Analyse de sous-groupes

Le GDG a demandé des analyses de sous-groupes fondées sur l'âge (enfants/adultes/personnes âgées), le degré de gravité de la maladie (forme bénigne/grave/critique de la COVID-19) et la durée du traitement par remdésivir (5 jours/plus de 5 jours). Le GDG s'est penché sur d'autres sous-groupes d'intérêt potentiels, y compris le temps entre l'apparition des symptômes et la mise en route du traitement, et l'utilisation simultanée d'autres médicaments (en particulier les corticostéroïdes), mais a reconnu que ces analyses ne pourraient être réalisées en l'absence d'un accès aux données individuelles des participants. Sur ce dernier point, le groupe a reconnu que les soins habituels sont susceptibles de varier d'un centre ou d'une région à l'autre, et qu'ils ont évolué au fil du temps. Toutefois, étant donné que les données proviennent toutes d'ECR, l'utilisation des co-interventions qui comprennent les soins habituels devrait être équilibrée entre les patients randomisés dans le bras de l'intervention et ceux répartis dans le bras des soins habituels.

En réponse à la demande du groupe, l'équipe chargée de la méta-analyse en réseau a procédé à des analyses de sous-groupes afin d'évaluer la modification des effets qui, si constatée, pourrait donner lieu à des recommandations distinctes pour chacun des sous-groupes. D'après les données provenant des essais pris en compte, l'analyse des sous-groupes n'a été possible que pour le degré de gravité de la maladie et les résultats relatifs à la mortalité. Cette analyse de sous-groupes a été effectuée au moyen d'une analyse fréquentiste des effets aléatoires fondée sur les trois définitions de l'OMS relatives à la gravité. Une analyse bayésienne post-hoc a également été réalisée et comprenait une méta-régression utilisant l'étude comme effet aléatoire. Cette dernière approche présente l'avantage de mieux tenir compte des différences au sein de l'étude, mais ne permet de comparer que deux sous-groupes à la fois. Le groupe a utilisé un cadre prédéfini en se servant de l'outil ICEMAN pour évaluer la crédibilité des résultats concernant les sous-groupes (84).

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Remdésivir	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité 28 jours	Odds ratio 0,9 (IC à 95 % : 0,7-1,12) D'après les données de 7333 participants à 4 études ¹ (contrôlées randomisées)	106 pour 1000 Différence : -10 pour 1000 (IC à 95 % : [-29 ; +11])	96 pour 1000	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes ²	Le remdésivir pourrait n'avoir que peu voire aucun effet sur le taux de mortalité.
Ventilation mécanique	Odds ratio 0,89 (IC à 95 % : 0,76-1,03) D'après les données de 6549 participants à 4 études (contrôlées randomisées)	105 pour 1000 Différence : -10 pour 1000 (IC à 95 % : [-23 ; +3])	95 pour 1000	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes ³	Le remdésivir pourrait n'avoir que peu voire aucun effet sur le recours à la ventilation mécanique.
Événements indésirables graves conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux	Odds ratio 1 (IC à 95 % : 0,37-3,83) D'après les données de 1894 participants à 3 études ⁴ (contrôlées randomisées)	15 pour 1000 Différence : -0 pour 1000 (IC à 95 % : [-9 ; +40])	15 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions très importantes ⁵	Le remdésivir pourrait n'avoir que peu voire aucun effet sur les événements indésirables graves conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux.
Clairance virale 7 jours	Odds ratio 1,06 (IC à 95 % : 0,06-17,56) D'après les données de 196 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	483 pour 1000 Différence : +15 pour 1000 (IC à 95 % : [-430 ; +460])	498 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions très importantes ⁶	L'effet du remdésivir sur la clairance virale est incertain.
Lésions rénales aiguës	Odds ratio 0,85 (IC à 95 % : 0,51-1,41) D'après les données de 1281 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	56 pour 1000 Différence : -8 pour 1000 (IC à 95 % : [-27 ; +21])	48 pour 1000	Faible En raison d'imprécisions importantes et du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁷	Le remdésivir pourrait n'avoir que peu voire aucun effet sur les lésions rénales aiguës.
Délire	Odds ratio 1,22 (IC à 95 % : 0,48-3,11) D'après les données de 1048 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	16 pour 1000 Différence : +3 pour 1000 (IC à 95 % : [-8 ; +32])	19 pour 1000	Très faible En raison d'imprécisions très importantes et du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁸	Nous ne pouvons dire avec certitude si le remdésivir augmente ou diminue le risque de délire.
Délai d'amélioration clinique	Mesuré en : jours Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 1882 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	11 jours Différence : DM -2 (IC à 95 % : [-4,2 ; +0,9])	9 jours	Faible En raison d'imprécisions importantes et du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁹	Le remdésivir pourrait n'avoir que peu voire aucun effet sur le délai d'amélioration clinique.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Remdésivir	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Durée d'hospitalisation	Mesuré en : jours Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 1882 participants à 3 études (contrôlées randomisées)	12,8 jours	12,3 jours	Faible En raison d'imprécisions importantes et du caractère indirect d'une bonne part des informations ¹⁰	Le remdésivir pourrait n'avoir que peu voire aucun effet sur la durée d'hospitalisation.
Durée de ventilation	Mesuré en : jours Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 440 participants à 2 études (contrôlées randomisées)	14,7 jours	13,4 jours	Faible En raison d'imprécisions très importantes ¹¹	Le remdésivir pourrait n'avoir que peu voire aucun effet sur la durée de ventilation.

1. Revue systématique [1]. **Référence/comparateur** : étude principale [15]. Les risques de référence pour la mortalité et la ventilation mécanique ont été dérivés de l'essai SOLIDARITY de l'OMS pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19.
2. **Risque de biais : élevé.** Nous avons attribué un fort risque de biais à deux essais, en raison d'un risque de biais fort ou probablement fort relatif aux déviations par rapport à l'intervention prévue. **Imprécisions : importantes.** L'IC à 95 % chevauche la différence minimale importante (réduction de 2 % du taux de mortalité).
3. **Risque de biais : élevé. Imprécisions : importantes.** Intervalles de confiance larges.
4. Revue systématique [1]. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. Nous avons utilisé le taux d'événement médian pour tous les patients randomisés dans le bras recevant les soins habituels pour tous les essais inclus.
5. **Imprécisions : très importantes.** Intervalles de confiance larges.
6. **Imprécisions : très importantes.** Intervalles de confiance larges.
7. **Caractère indirect : une bonne part des informations.** Les études se sont basées sur les variations de la créatininémie plutôt que sur la mesure des lésions rénales aiguës, un résultat important pour les patients. **Imprécisions : importantes.** Intervalles de crédibilité à 95 % larges.
8. **Caractère indirect : une bonne part des informations.** Différences entre les résultats d'intérêt et les résultats signalés (p. ex. résultat à court terme/de substitution, pas important pour les patients). **Imprécisions : très importantes.**
9. Caractère indirect : une bonne part des informations. Imprécisions : importantes.
10. **Caractère indirect : une bonne part des informations. Imprécisions : importantes.** Intervalles de confiance larges.
11. **Imprécisions : très importantes.** Intervalles de confiance larges.

6.10.1 Mécanisme d'action

Le remdésivir est un nouveau promédicament monophosphoramidate d'un analogue de l'adénosine qui est métabolisé pour obtenir une forme active de triphosphate inhibant la synthèse de l'ARN viral. Il possède une activité antivirale *in vitro* et *in vivo* sur plusieurs virus, dont le SARS-CoV-2. Le remdésivir est couramment utilisé dans bon nombre de pays, et fait l'objet de plusieurs lignes directrices dans lesquelles il est recommandé pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (122)(123).

6.11 Administration de corticostéroïdes systémiques (publié le 2 septembre 2020)

Info-capsule

Les recommandations sur les corticostéroïdes ont été publiées pour la première fois en tant qu'[orientations évolutives de l'OMS](#) le 2 septembre 2020, ainsi que dans les [recommandations rapides de la revue BMJ](#) le 5 septembre 2020. Elles faisaient suite à la publication d'un rapport préliminaire de l'essai RECOVERY, ultérieurement paru sous la forme d'un article dans une publication soumise à un comité de lecture (14). Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur les corticostéroïdes dans cette neuvième version des orientations.

Alors que les recommandations restent inchangées, la synthèse des données probantes sur l'administration de corticostéroïdes chez les patients atteints de la COVID-19 a été actualisée avant la sixième version des présentes orientations évolutives. Les estimations des risques de référence pour la mortalité sont désormais fondées sur l'essai SOLIDARITY de l'OMS (comme pour les autres médicaments dans les présentes orientations) (15) plutôt que sur l'étude de cohorte ISARIC initiale (124) qui surestime probablement les risques de mortalité actuels à l'échelle mondiale. La mise à jour était également nécessaire pour étayer les risques de référence pour la mortalité dans la synthèse des données probantes sur laquelle s'appuie la recommandation forte en faveur des antagonistes de l'IL-6, en plus des soins habituels pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, où les corticostéroïdes offrent une réduction relative de la mortalité de 21 %.

Patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19

Recommandation forte :
administration recommandée

Nous recommandons le traitement par corticostéroïdes systémiques (*recommandation forte : administration recommandée*).

Informations pratiques

Voie d'administration : les corticostéroïdes systémiques peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse. Il convient de noter que si la biodisponibilité de la dexaméthasone est très élevée (la concentration dans le plasma est similaire après une administration par voie orale ou intraveineuse), les patients dans un état critique peuvent être incapables d'absorber des nutriments ou des médicaments en raison d'un dysfonctionnement intestinal. Par conséquent, les cliniciens peuvent envisager l'administration de corticostéroïdes systémiques par voie intraveineuse plutôt que par voie orale en cas de suspicion de dysfonctionnement intestinal.

Durée : bien que plus de patients aient reçu une corticothérapie sous la forme de 6 mg de dexaméthasone par jour pendant 10 jours maximum, la durée totale des schémas thérapeutiques évalués dans le cadre des sept essais variait entre 5 et 14 jours et le traitement était généralement arrêté à la sortie de l'hôpital (ce qui signifie que la durée du traitement pouvait être inférieure à ce que prévoient les protocoles).

Dose : la préparation de dexaméthasone administrée une fois par jour peut améliorer l'observance thérapeutique. Une dose de 6 mg de dexaméthasone est l'équivalent (en matière d'effet glucocorticoïde) de 150 mg d'hydrocortisone (soit 50 mg toutes les 8 heures), de 40 mg de prednisone ou de 32 mg de méthylprednisolone (soit 8 mg toutes les 6 heures ou 16 mg toutes les 12 heures).

Suivi : il peut s'avérer prudent de surveiller la glycémie des patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19, qu'ils soient ou non diabétiques.

Calendrier : le groupe s'est attaché à déterminer à quel moment il convenait de commencer le traitement, par rapport au moment où les symptômes apparaissent. Les responsables de l'étude RECOVERY ont présenté une analyse de sous-groupes suggérant que le traitement peut être plus efficace s'il débute au moins sept jours après l'apparition des symptômes que s'il est mis en route dans les sept jours qui suivent cette apparition. Une analyse post hoc à l'échelle du sous-groupe dans le cadre de la méta-analyse prospective (MAP) n'a pas permis d'appuyer cette hypothèse. Si certains membres du groupe trouvaient raisonnable d'attendre que la répllication virale soit maîtrisée par le système immunitaire pour commencer l'administration de corticostéroïdes systémiques, plusieurs d'entre eux ont observé que, dans les faits, il est souvent impossible de déterminer la date du début des symptômes, et que les signes de gravité apparaissent souvent tard (c'est-à-dire qu'il existe une colinéarité entre le début des symptômes et la gravité). Le groupe a conclu que, compte tenu des données disponibles, il était préférable d'administrer des corticostéroïdes aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (même dans les sept premiers jours après le début des symptômes) et de ne pas administrer de corticostéroïdes aux patients atteints d'une forme bénigne de la maladie (même sept jours après le début des symptômes).

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Les membres du groupe qui ont voté en faveur d'une recommandation conditionnelle ont avancé que les essais portant sur les corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la COVID-19 offraient peu de données sur les effets néfastes potentiels. Entre les deux réunions du groupe, des données indirectes relatives aux effets néfastes potentiels des corticostéroïdes systémiques tirées d'études portant sur l'état septique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la pneumonie acquise dans la communauté ont été ajoutées au tableau récapitulatif des résultats (125)(126). Bien que, dans l'ensemble, ces données soient peu fiables, elles se sont révélées rassurantes, car elles suggéraient que l'utilisation de corticostéroïdes n'augmentait pas le risque d'événements indésirables autres que l'augmentation probable de l'incidence de l'hyperglycémie (données modérément fiables, estimation des effets absolus : 46 cas supplémentaires pour 1000 patients, IC à 95 % : de 23 à 72 cas en plus) et de l'hypernatrémie (données modérément fiables, 26 cas en plus pour 1000 patients, IC à 95 % : de 13 à 41 cas en plus). Les membres du groupe ont également observé que, compte tenu de l'effet attendu des corticostéroïdes systémiques sur le taux de mortalité, la majorité des patients ne refuserait pas ce traitement afin d'éviter des événements indésirables considérés par la plupart comme significativement moins graves que la mort.

Par comparaison avec les nouvelles substances envisagées pour le traitement de la COVID-19, les cliniciens connaissent bien les corticostéroïdes systémiques et le groupe était rassuré par le profil d'innocuité général de ces médicaments. En outre, le groupe avait confiance dans le fait que les cliniciens qui utiliseraient les présentes orientations connaîtraient les effets secondaires potentiels et les contre-indications de l'utilisation de corticostéroïdes systémiques, qui peuvent varier en fonction du lieu géographique en raison des variations de la flore microbiologique endémique. Quoi qu'il en soit, les cliniciens doivent se montrer prudents lorsqu'ils administrent des corticostéroïdes à des patients diabétiques ou immunodéprimés.

En fin de compte, le groupe a établi sa recommandation sur la base de données modérément fiables, qui montraient que la réduction du taux de mortalité à 28 jours était respectivement de 8,7 % pour les patients atteints d'une forme critique de la COVID-19, et de 6,7 % pour les patients atteints d'une forme grave, mais non critique de la COVID-19. Dans la cinquième version des présentes orientations évolutives, les estimations des risques de référence pour la mortalité ont été actualisées en fonction des résultats de l'essai SOLIDARITY de l'OMS, considéré comme la meilleure source de pronostic dans les pays confrontés à la pandémie de COVID-19. Cela a entraîné une réduction globale de 3,3 % du taux de mortalité à 28 jours pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, toujours sur la base de données modérément fiables, et le groupe a considéré que cela représentait un effet bénéfique tangible pour les patients, sans impact sur les recommandations établies.

Préférences et valeurs

Le groupe a pris en considération le point de vue des patients en ce qui concerne leurs valeurs et leurs préférences, mais, compte tenu du fardeau que la pandémie fait peser sur les systèmes de santé du monde entier, il a également accordé une grande importance à l'allocation des ressources et à l'équité. On a jugé que les effets bénéfiques des corticostéroïdes sur le taux de mortalité étaient essentiels pour les patients, et que leurs préférences à l'égard du traitement varieraient peu, voire pas du tout, s'ils étaient atteints d'une forme grave de la COVID-19.

Ressources et autres considérations

Implications sur le plan des ressources, faisabilité, équité et droits humains

Le groupe a élaboré les présentes orientations en tenant compte du point de vue du patient, mais également en accordant une importance particulière à l'allocation des ressources. Dans cette perspective, on a particulièrement mis l'accent sur le coût d'opportunité lié à la mise en œuvre à grande échelle de traitements contre la COVID-19. Par rapport à d'autres traitements envisagés contre la COVID-19 qui sont généralement onéreux, souvent non homologués, difficiles à obtenir et qui nécessitent des infrastructures médicales complexes, les corticostéroïdes systémiques sont peu onéreux, simples à administrer et facilement accessibles dans le monde entier (127). La dexaméthasone et la prednisolone font partie des produits qui figurent le plus souvent sur les listes nationales des médicaments essentiels (pour 95 % des pays). La dexaméthasone a été placée par l'OMS sur la liste des médicaments essentiels dès 1977, et la prednisolone deux ans plus tard (128).

Par conséquent, l'administration de corticostéroïdes systémiques fait partie des quelques interventions, relativement peu nombreuses, de lutte contre la COVID-19 qui peuvent réduire les inégalités et améliorer l'équité en matière de santé. Ces considérations ont influencé la force de cette recommandation.

Acceptabilité

Au regard de la simplicité d'administration, de la durée relativement courte d'un traitement par corticostéroïdes systémiques, et du profil d'innocuité généralement très bon d'un tel traitement pendant 7 à 10 jours, le groupe a jugé que le degré d'acceptabilité de cette intervention était élevé.

Justification

Cette recommandation a été obtenue à l'issue d'un vote sur la force de la recommandation en faveur de l'utilisation de corticostéroïdes systémiques. Sur les 23 membres du groupe ayant le droit de vote, 19 (83 %) ont voté pour une recommandation forte et 4 (17 %) pour une recommandation conditionnelle. Les raisons des quatre votes de prudence, partagées par d'autres membres du groupe ayant voté pour une recommandation forte, sont synthétisées ci-dessous.

Applicabilité

Les membres du groupe qui ont voté pour une recommandation conditionnelle ont avancé que de nombreux patients qui étaient potentiellement bons pour l'essai RECOVERY n'y ont pas pris part sur décision de leur clinicien traitant et qu'en l'absence d'informations précises sur les caractéristiques des patients exclus, on ne pouvait pas, selon ces membres, émettre une recommandation forte. D'autres membres étaient d'avis que cette proportion de patients exclus était la norme plutôt que l'exception s'agissant d'essais pragmatiques, et que les principales raisons de cette exclusion, malgré l'absence d'informations précises à ce sujet, tenaient sans doute à des inquiétudes quant à l'arrêt d'une corticothérapie chez des patients qui présentaient une indication claire pour leur utilisation (ce qui a été confirmé dans le cadre d'une communication personnelle avec le principal responsable de l'essai RECOVERY). Les membres du groupe ont observé qu'il existe peu de contre-indications absolues à l'administration de corticostéroïdes pendant 7 à 10 jours, que les recommandations étaient destinées au patient moyen et qu'il allait de soi que même les recommandations fortes ne devaient pas être appliquées à des patients qui, selon leur clinicien traitant, présentent des contre-indications au traitement.

Le groupe est parvenu à la conclusion que cette recommandation devait s'appliquer aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, qu'ils soient hospitalisés ou non. On suppose que les patients concernés seront hospitalisés et recevront une assistance respiratoire sous la forme d'un apport en oxygène ou d'une ventilation, invasive ou non, si ces options sont disponibles. Conformément aux orientations découlant de l'approche GRADE pour l'émission d'une recommandation forte, le groupe a estimé que la totalité ou la quasi-totalité des patients présentant une forme grave de la COVID-19 choisirait en connaissance de cause de recevoir des corticostéroïdes systémiques. Il va de soi que même s'il s'agit d'une recommandation forte, l'intervention peut être contre-indiquée pour certains patients. Les contre-indications absolues à l'administration de corticostéroïdes systémiques pendant 7 à 10 jours sont rares. En tenant compte des contre-indications potentielles, les cliniciens doivent déterminer s'ils peuvent justifier de ne pas fournir à un patient un traitement qui peut éventuellement leur sauver la vie.

L'applicabilité de cette recommandation est moins évidente pour les groupes sous-représentés dans les essais pris en considération, comme les enfants, les patients atteints de tuberculose ou les personnes immunodéprimées. Néanmoins, les cliniciens devront également prendre en compte le risque de priver les patients d'un traitement potentiellement vital. En revanche, le groupe a conclu que la recommandation devait absolument être appliquée à certains patients non inclus dans les essais, comme les patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19 qui ne peuvent pas être hospitalisés ou recevoir de l'oxygène en raison de ressources limitées.

La recommandation ne s'applique pas aux utilisations de corticostéroïdes suivantes : l'administration transdermique ou par inhalation, les schémas thérapeutiques à long terme ou à dose élevée, ou l'usage à des fins prophylactiques.

Question clinique/PICO

- Population :** patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (risque de mortalité de référence actualisé)
- Intervention :** corticostéroïdes systémiques
- Comparaison :** soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

L'élaboration de ces orientations a été déclenchée par la publication, le 22 juin 2020, d'un rapport préliminaire de l'essai RECOVERY, qui est paru ultérieurement sous la forme d'un article dans une publication soumise à un comité de lecture (14). Les corticostéroïdes sont inscrits sur la Liste modèle OMS des médicaments essentiels, facilement accessibles dans le monde entier pour un coût modique et particulièrement utiles pour l'ensemble des parties prenantes. Le groupe s'est appuyé sur la combinaison de deux méta-analyses qui regroupaient des données de huit essais randomisés (7184 participants) portant sur l'administration de corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la COVID-19 (1)(129). Les discussions du groupe ont également été orientées par deux autres méta-analyses déjà publiées, ainsi que par la mise en commun de données sur l'innocuité des corticostéroïdes systémiques pour des populations distinctes, mais pertinentes.

Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus des corticostéroïdes systémiques par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, ainsi que leur degré de fiabilité. Des informations détaillées sur les essais et la méta-analyse ainsi que sur une analyse de sous-groupes ayant orienté les recommandations sous fournies ci-dessous. Voir la section 7 pour connaître la source des estimations des risques de référence qui sous-tendent les estimations des effets absolus.

Le 17 juillet 2020, le groupe a examiné les données provenant de huit essais contrôlés randomisés (ECR) (7184 patients) comparant l'administration de corticostéroïdes systémiques par rapport aux soins habituels comme traitement de la COVID-19. RECOVERY, la plus vaste de ces études, pour laquelle les données sur le taux de mortalité ont été classées par sous-groupe (forme bénigne et grave de la COVID-19), a évalué les effets d'une dose quotidienne de 6 mg de dexaméthasone (par voie orale ou intraveineuse) pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez 6425 patients hospitalisés au Royaume-Uni (randomisation de 2104 patients dans le bras ayant reçu de la dexaméthasone et de 4321 patients dans le bras ayant reçu les soins habituels) (14). Au moment de la répartition, 16 % des patients bénéficiaient d'une ventilation mécanique invasive ou d'une oxygénation par membrane extracorporelle, 60 % des patients recevaient de l'oxygène uniquement (avec ou sans ventilation non invasive) et 24 % des patients n'étaient traités ni par oxygène ni par ventilation.

Les données de sept autres essais de taille plus réduite portaient sur 63 patients atteints d'une forme non critique et sur environ 700 patients atteints d'une forme critique de la maladie (les études ne s'appuyaient pas toutes sur les mêmes critères pour définir la forme critique). Ces derniers patients ont été inclus dans les études jusqu'au 9 juin 2020, et environ quatre cinquièmes d'entre eux étaient sous ventilation mécanique invasive. Environ la moitié a été randomisée dans le bras recevant une corticothérapie, et l'autre moitié dans le bras ne recevant pas de corticothérapie. Les protocoles thérapeutiques étaient les suivants : 40 mg de méthylprednisolone toutes les 12 heures pendant 3 jours, puis 20 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours (GLUCOCOVID) (130) ; 20 mg de dexaméthasone chaque jour pendant 5 jours, puis 10 mg chaque jour pendant 5 jours (deux essais, DEXA-COVID 19, CoDEX) (131)(132) ; 200 mg d'hydrocortisone chaque jour pendant 4 à 7 jours, puis 100 mg chaque jour pendant 2 à 4 jours, puis 50 mg chaque jour pendant 2 à 3 jours (un essai, CAPE-COVID) (133) ; 200 mg d'hydrocortisone chaque jour pendant 7 jours (un essai, REMAP-CAP) (16) ; 40 mg de méthylprednisolone toutes les 12 heures pendant 5 jours (un essai, Steroids-SARI) (134).

Sept essais ont été menés dans un seul pays uniquement (Brésil, Chine, Danemark, Espagne, France), tandis que REMAP-CAP était un essai international (les participants provenaient de 14 pays européens, d'Arabie Saoudite, d'Australie, du Canada, de Nouvelle-Zélande et du Royaume-Uni). Tous les essais ont indiqué les résultats pour le taux de mortalité à 28 jours après la randomisation des participants, sauf une étude qui a indiqué le taux de mortalité à 21 jours et une autre qui a précisé le taux de mortalité à 30 jours. Les données sur le taux de mortalité d'une des études (GLUCOCOVID, n = 63) n'ayant pas été publiées par sous-groupe, le groupe n'a examiné pour cette étude que les données concernant les résultats de la ventilation mécanique (130). Un autre essai randomisé, portant sur des patients hospitalisés pour suspicion d'infection par le SARS-CoV-2 et publié le 12 août 2020 (MetCOVID) (135), a été inclus de manière additionnelle dans la MAP, car il a été enregistré après que les recherches d'essais ont été réalisées. Cet ajout a montré que la prise en compte de cet essai n'aurait pas changé les résultats, mais aurait seulement permis de réduire les disparités.

Analyses de sous-groupes

Tandis que tous les autres essais ont porté sur les corticostéroïdes systémiques administrés uniquement aux patients présentant une forme critique de la maladie, l'essai RECOVERY incluait des patients hospitalisés atteints de la COVID-19. Le groupe a tenu compte des résultats d'une analyse de sous-groupes de l'essai RECOVERY qui suggérait que les effets relatifs des corticostéroïdes systémiques variaient en fonction du niveau d'assistance respiratoire prodigué au moment de la randomisation. Sur la base de critères évalués par des spécialistes des effets de sous-groupe (84), le groupe a déterminé que l'effet de sous-groupe était suffisamment crédible pour valider des recommandations distinctes pour les formes graves et bénignes de la COVID-19.

Toutefois, dans la mesure où l'accès aux soins de santé peut considérablement varier au cours d'une pandémie et selon les pays, le groupe a décidé de ne pas définir différents types de patients concernés par les recommandations en fonction de l'accès à certains soins (hospitalisation et assistance respiratoire, notamment). Le groupe a donc attribué la modification de l'effet observée dans le cadre de l'essai RECOVERY au degré de gravité de la maladie.

Il a toutefois admis l'existence de définitions variées quant au degré de gravité et à l'utilisation d'interventions d'assistance respiratoire. La troisième version du document élaboré par l'OMS et intitulé *Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations provisoires*, publié le 27 mai 2020, définit le degré de gravité de la COVID-19 en fonction d'indicateurs cliniques, mais fixe désormais le taux de saturation en oxygène à 90 %, contre 94 % auparavant, à des fins d'harmonisation avec d'autres orientations de l'OMS (6). Voir la section 5 pour les critères de gravité définis par l'OMS ainsi que l'infographie des trois formes de gravité de la COVID-19 auxquelles s'appliquent ces recommandations dans la pratique.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Corticostéroïdes	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Taux de mortalité 28 jours	Risque relatif 0,79 (IC à 95 % : 0,7-0,9) D'après les données de 1703 participants à 7 études ¹ Suivi : 28 jours.	160 pour 1000 Différence : -34 pour 1000 (IC à 95 % : [-48 ; -16])	126 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais élevé ²	Les corticostéroïdes systémiques réduisent probablement le risque de décès à 28 jours des patients présentant une forme critique de la COVID-19.
Recours nécessaire à la ventilation mécanique invasive 28 jours	Risque relatif 0,74 (IC à 95 % : 0,59-0,93) D'après les données de 5481 participants à 2 études Suivi : 28 jours.	116 pour 1000 Différence : -30 pour 1000 (IC à 95 % : [-48 ; -8])	86 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais élevé ³	Les corticostéroïdes systémiques réduisent probablement le recours nécessaire à la ventilation mécanique.
Saignements gastro-intestinaux	Risque relatif 1,06 (IC à 95 % : 0,85-1,33) D'après les données de 5403 participants à 30 études	48 pour 1000 Différence : +3 pour 1000 (IC à 95 % : [-7 ; +16])	51 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions importantes ⁴	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque de saignements gastro- intestinaux.
Surinfections	Risque relatif 1,01 (IC à 95 % : 0,9-1,13) D'après les données de 6027 participants à 32 études	186 pour 1000 Différence : +2 pour 1000 (IC à 95 % : [-19 ; +24])	188 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions importantes ⁵	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque de surinfection.
Hyperglycémie	Risque relatif 1,16 (IC à 95 % : 1,08-1,25) D'après les données de 8938 participants à 24 études	286 pour 1000 Différence : +46 pour 1000 (IC à 95 % : [+23 ; +72])	332 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁶	Les corticostéroïdes augmentent probablement le risque d'hyperglycémie.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Corticostéroïdes	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Hypernatrémie	Risque relatif 1,64 (IC à 95 % : 1,32-2,03) D'après les données de 5015 participants à 6 études	40 pour 1000 Différence : +26 pour 1000 (IC à 95 % : [+13 ; +41])	66 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁷	Les corticostéroïdes augmentent probablement le risque d'hypernatrémie.
Faiblesse neuromusculaire	Risque relatif 1,09 (IC à 95 % : 0,86-1,39) D'après les données de 6358 participants à 8 études	69 pour 1000 Différence : +6 pour 1000 (IC à 95 % : [-10 ; +27])	75 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions importantes ⁸	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque de faiblesse neuromusculaire.
Effets neuropsychiatri- ques	Risque relatif 0,81 (IC à 95 % : 0,41-1,63) D'après les données de 1813 participants à 7 études	35 pour 1000 Différence : -7 pour 1000 (IC à 95 % : [-21 ; +22])	28 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions importantes ⁹	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque d'effets neuropsychiatriques.
Durée d'hospitalisation	Mesuré en : jours Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 6425 participants à 1 étude	13 jours	12 jours	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes ¹⁰	Il est possible que les corticostéroïdes entraînent une réduction importante de la durée d'hospitalisation.

1. Revue systématique [1]. **Référence/comparateur** : étude principale [17]. Estimation des risques de référence pour la mortalité actualisée en mai 2021 : désormais fondée sur l'essai SOLIDARITY de l'OMS (considérée comme la meilleure source) avec un taux de mortalité à 28 jours de 14,6 % chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19. Cette estimation a été ajustée pour 50 % des patients recevant des corticostéroïdes dans le cadre des soins habituels dans SOLIDARITY.
2. **Risque de biais** : élevé. Absence d'insu.
3. **Risque de biais** : élevé. Absence d'insu.
4. **Caractère indirect** : une bonne part des informations. **Imprécisions** : importantes.
5. **Caractère indirect** : une bonne part des informations. **Imprécisions** : importantes.
6. **Caractère indirect** : une bonne part des informations.
7. **Caractère indirect** : une bonne part des informations.
8. **Caractère indirect** : une bonne part des informations. **Imprécisions** : importantes.
9. **Caractère indirect** : une bonne part des informations. **Imprécisions** : importantes.
10. **Risque de biais** : élevé. Absence d'insu. **Imprécisions** : importantes. Les intervalles de confiance n'incluent pas les effets bénéfiques.

Chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19

Recommandation conditionnelle :
administration déconseillée

Nous suggérons de ne pas administrer de corticostéroïdes. (*Recommandation conditionnelle : administration déconseillée*)

Informations pratiques

Avec la recommandation conditionnelle contre l'administration de corticostéroïdes aux patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19, les informations pratiques qui suivent s'appliquent aux situations pour lesquelles un tel traitement est envisagé :

Voie d'administration : les corticostéroïdes systémiques peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse. Il convient de noter que si la biodisponibilité de la dexaméthasone est très élevée (la concentration dans le plasma est similaire après une administration par voie orale ou intraveineuse), les patients dans un état critique peuvent être incapables d'absorber des nutriments ou des médicaments en raison d'un dysfonctionnement intestinal. Par conséquent, les cliniciens peuvent envisager l'administration de corticostéroïdes systémiques par voie intraveineuse plutôt que par voie orale en cas de suspicion de dysfonctionnement intestinal.

Durée : tandis que davantage de patients ont reçu des corticostéroïdes (6 mg de dexaméthasone pendant 10 jours maximum), la durée totale des schémas thérapeutiques évalués dans le cadre des sept essais variait entre 5 et 14 jours et le traitement était généralement arrêté lors de la sortie de l'hôpital (ce qui signifie que la durée du traitement pouvait être moindre que ce que prévoyaient les protocoles).

Dose : la préparation de dexaméthasone administrée une fois par jour peut améliorer l'observance thérapeutique. Une dose de 6 mg de dexaméthasone est l'équivalent (en matière d'effet glucocorticoïde) de 150 mg d'hydrocortisone (soit 50 mg toutes les 8 heures), de 40 mg de prednisone ou de 32 mg de méthylprednisolone (soit 8 mg toutes les 6 heures ou 16 mg toutes les 12 heures). Il peut s'avérer prudent de surveiller la glycémie des patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19, qu'ils soient ou non diabétiques.

Calendrier : le groupe s'est attaché à déterminer à quel moment il convenait de commencer le traitement, par rapport au moment où les symptômes apparaissent. Les responsables de l'étude RECOVERY ont présenté une analyse de sous-groupes suggérant que le traitement peut être plus efficace s'il débute au moins sept jours après l'apparition des symptômes que s'il est mis en route dans les sept jours qui suivent cette apparition. Une analyse post hoc à l'échelle du sous-groupe dans le cadre de la MAP n'a pas permis d'appuyer cette hypothèse. Si certains membres du groupe trouvaient raisonnable d'attendre que la réplication virale soit maîtrisée par le système immunitaire pour commencer l'administration de corticostéroïdes systémiques, plusieurs d'entre eux ont observé que, dans les faits, il est souvent impossible de déterminer la date du début des symptômes, et que les signes de gravité apparaissent souvent tard (c'est-à-dire qu'il existe une colinéarité entre le début des symptômes et la gravité). Le groupe a conclu que, compte tenu des données disponibles, il était préférable d'administrer des corticostéroïdes aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 (même dans les sept premiers jours après le début des symptômes) et de ne pas administrer de corticostéroïdes aux patients atteints d'une forme bénigne de la maladie (même sept jours après le début des symptômes).

Les autres infections endémiques qui peuvent être aggravées par la prise de corticostéroïdes doivent être prises en considération. Par exemple, dans le cas d'une hyperinfection à *Strongyloides stercoralis* liée à une corticothérapie, il est possible d'envisager des méthodes de diagnostic ou de traitement empirique dans les zones d'endémie, si les stéroïdes sont utilisés.

Des données probantes à la prise de décisions

Effets bénéfiques et néfastes

Le groupe a établi cette recommandation en s'appuyant sur des données de faible fiabilité et qui suggèrent une augmentation potentielle de 3,9 % du taux de mortalité à 28 jours pour les patients atteints de la COVID-19 qui ne sont pas gravement malades. La fiabilité des données pour ce sous-groupe en particulier a été diminuée en raison d'imprécisions importantes (c.-à-d. que les données ne permettent pas d'exclure une réduction du taux de mortalité) et d'un risque de biais dû à l'absence d'insu. En établissant une recommandation conditionnelle contre l'administration sans discernement de corticostéroïdes systémiques, le groupe a considéré que la plupart des personnes atteintes d'une forme bénigne de la maladie ne choisiraient pas en connaissance de cause de recevoir des corticostéroïdes systémiques, mais que beaucoup d'entre elles souhaiteraient envisager ce traitement et en discuter avec leur médecin traitant avant de prendre une décision (136)(6).

Remarque : l'OMS recommande l'utilisation d'une corticothérapie prénatale entre 24 et 34 semaines de grossesse pour les femmes qui présentent un risque d'accouchement prématuré, lorsqu'il n'y a pas d'éléments cliniques montrant la présence d'une infection maternelle et que des soins adéquats peuvent être prodigués lors de l'accouchement et au nouveau-né. Toutefois, lorsqu'une femme est atteinte d'une forme bénigne ou modérée de la COVID-19, les bénéfices cliniques d'une corticothérapie prénatale pourraient l'emporter sur le risque d'effets néfastes potentiels pour la mère. Dans cette situation, il convient de discuter avec la femme des effets bénéfiques et néfastes pour elle-même et pour son nouveau-né prématuré afin qu'elle puisse prendre une décision éclairée, car cette évaluation peut varier en fonction de l'état clinique de la patiente, de ses souhaits et de ceux de sa famille, ainsi que des ressources en soins de santé disponibles.

Fiabilité des données probantes

Voir la section « Effets bénéfiques et néfastes ».

Préférences et valeurs

La recommandation faible ou conditionnelle est due à des variations probables des valeurs et des préférences des patients. Le groupe a considéré que la plupart des personnes atteintes d'une forme bénigne de la maladie refuseraient de recevoir des corticostéroïdes systémiques, mais que beaucoup d'entre elles pourraient envisager ce traitement après une discussion et une prise de décision commune avec leur médecin traitant.

Ressources et autres considérations

Implications sur le plan des ressources, faisabilité, équité et droits humains

Le groupe a également considéré que pour garantir la disponibilité d'une corticothérapie systémique pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, il était raisonnable de ne pas recourir à cette intervention pour des patients qui, compte tenu des données actuelles, n'en tireraient apparemment aucun bénéfice.

Justification

Cette recommandation a été établie par consensus.

Applicabilité

Cette recommandation concerne les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19, qu'ils soient hospitalisés ou non. Le groupe a observé que normalement, les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 n'auraient pas besoin de soins aigus hospitaliers ou d'une assistance respiratoire, mais que, dans certains contextes, ces patients peuvent se retrouver hospitalisés à des fins d'isolement, auquel cas ils ne doivent pas recevoir de corticostéroïdes systémiques. Le groupe a conclu que l'administration de corticostéroïdes systémiques ne doit pas être interrompue pour les patients présentant une forme bénigne de la COVID-19 qui suivent déjà une corticothérapie systémique pour d'autres raisons (p. ex., il n'est pas nécessaire d'interrompre un tel traitement par voie orale pour les patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive ou d'autres maladies auto-immunes chroniques). Si l'état d'un patient atteint d'une forme bénigne de la COVID-19 s'aggrave (augmentation de la fréquence respiratoire, signes de détresse respiratoire ou hypoxémie), il convient de lui administrer des corticostéroïdes systémiques (voir la recommandation pour les formes grave et critique de la COVID-19).

Question clinique/PICO

Population : patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19
Intervention : corticostéroïdes systémiques
Comparaison : soins habituels

Résumé

Synthèse des données probantes

Pour plus d'informations sur les huit ECR regroupés dans deux revues systématiques avec méta-analyse, se reporter à la synthèse des données probantes ci-dessus (sous les recommandations destinées aux patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19). Elle contient également des informations sur d'autres revues systématiques utilisées pour déterminer les résultats d'innocuité ainsi que les résultats des analyses de sous-groupes qui ont conduit à formuler des recommandations distinctes pour les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 et ceux présentant une forme grave ou critique.

Le tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE montre les effets relatifs et absolus des corticostéroïdes systémiques par comparaison aux soins habituels sur les résultats d'intérêt chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19, ainsi que leur degré de fiabilité.

Résultat	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison	Intervention	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Calendrier		Soins habituels	Corticostéroïdes		
Taux de mortalité 28 jours	Risque relatif 1,22 (IC à 95 % : 0,93-1,61) D'après les données de 1535 participants à 1 étude ¹ Suivi : 28 jours.	23 pour 1000 Différence : +5 pour 1000 (IC à 95 % : [-2 ; +14])	28 pour 1000	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes ²	Il est possible que les corticostéroïdes systémiques augmentent le risque de décès à 28 jours des patients présentant une forme bénigne de la COVID-19.
Recours nécessaire à la ventilation mécanique invasive 28 jours	Risque relatif 0,74 (IC à 95 % : 0,59-0,93) D'après les données de 5481 participants à 2 études Suivi : 28 jours.	116 pour 1000 Différence : -30 pour 1000 (IC à 95 % : [-48 ; -8])	86 pour 1000	Modérée En raison d'un risque de biais élevé ³	Les corticostéroïdes systémiques réduisent probablement le recours nécessaire à la ventilation mécanique.
Saignements gastro-intestinaux	Risque relatif 1,06 (IC à 95 % : 0,85-1,33) D'après les données de 5403 participants à 30 études ⁴	48 pour 1000 Différence : +3 pour 1000 (IC à 95 % : [-7 ; +16])	51 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions importantes ⁵	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque de saignements gastro-intestinaux.
Surinfections	Risque relatif 1,01 (IC à 95 % : 0,9-1,13) D'après les données de 6027 participants à 32 études	186 pour 1000 Différence : +2 pour 1000 (IC à 95 % : [-19 ; +24])	188 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions importantes ⁵	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque de surinfection.

Résultat Calendrier	Résultats et mesures de l'étude	Comparaison Soins habituels	Intervention Corticostéroïdes	Fiabilité des données probantes (Qualité des données)	Résumé en langage courant
Hyperglycémie	Risque relatif 1,16 (IC à 95 % : 1,08-1,25) D'après les données de 8938 participants à 24 études	286 pour 1000 Différence : +46 pour 1000 (IC à 95 % : [+23 ; +72])	332 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁷	Les corticostéroïdes augmentent probablement le risque d'hyperglycémie.
Hypernatrémie	Risque relatif 1,64 (IC à 95 % : 1,32-2,03) D'après les données de 5015 participants à 6 études	40 pour 1000 Différence : +26 pour 1000 (IC à 95 % : [+13 ; +41])	66 pour 1000	Modérée En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations ⁸	Les corticostéroïdes augmentent probablement le risque d'hypernatrémie.
Faiblesse neuromusculaire	Risque relatif 1,09 (IC à 95 % : 0,86-1,39) D'après les données de 6358 participants à 8 études	69 pour 1000 Différence : +6 pour 1000 (IC à 95 % : [-10 ; +27])	75 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions importantes ⁹	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque de faiblesse neuromusculaire.
Effets neuropsychiatri- ques	Risque relatif 0,81 (IC à 95 % : 0,41-1,63) D'après les données de 1813 participants à 7 études	35 pour 1000 Différence : -7 pour 1000 (IC à 95 % : [-21 ; +22])	28 pour 1000	Faible En raison du caractère indirect d'une bonne part des informations et d'imprécisions importantes ¹⁰	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque d'effets neuropsychiatriques.
Durée d'hospitalisation	Mesuré en : jours Plus le nombre est petit, mieux c'est D'après les données de 6425 participants à 1 étude (contrôlée randomisée)	13 jours	12 jours	Faible En raison d'un risque de biais élevé et d'imprécisions importantes ¹¹	Il est possible que les corticostéroïdes entraînent une réduction importante de la durée d'hospitalisation.

1. Revue systématique [1]. **Référence/comparateur** : étude principale [17]. Les risques de référence pour la mortalité et la ventilation mécanique sont dérivés du bras témoin de l'essai SOLIDARITY de l'OMS.
2. **Risque de biais** : élevé. Absence d'insu. **Imprécisions** : importantes.
3. **Risque de biais** : élevé. Absence d'insu.
4. Revue systématique. **Référence/comparateur** : bras témoin de référence pour l'intervention. **Référence à l'appui** : [3].
5. **Caractère indirect** : une bonne part des informations. **Imprécisions** : importantes.
6. **Caractère indirect** : une bonne part des informations. **Imprécisions** : importantes.
7. **Caractère indirect** : une bonne part des informations.
8. **Caractère indirect** : une bonne part des informations.
9. **Caractère indirect** : une bonne part des informations. **Imprécisions** : importantes.
10. **Caractère indirect** : une bonne part des informations. **Imprécisions** : importantes.
11. **Risque de biais** : élevé. Absence d'insu. **Imprécisions** : importantes. Les intervalles de confiance n'incluent pas les effets bénéfiques.

7 Méthodes : comment ces orientations ont-elles été élaborées ?

Les présentes orientations évolutives de l'OMS sont élaborées en conformité avec des normes et des méthodes permettant d'en garantir la fiabilité, dans le cadre d'un processus novateur permettant d'actualiser les recommandations de manière efficiente et dynamique. Ces méthodes sont cohérentes avec le [WHO Handbook for guideline development](#) (manuel de l'OMS pour l'élaboration de lignes directrices) et un protocole préalablement approuvé (proposition de planification) par le Comité d'examen des lignes directrices de l'OMS (136).

Orientations connexes

Ces orientations évolutives de l'OMS relatives aux traitements contre la COVID-19 sont liées au document plus complet intitulé [Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations évolutives](#) dont le contenu régulièrement actualisé est à portée plus large (6). Les huit premières versions des présentes orientations évolutives de l'OMS, portant sur les corticostéroïdes, le remdésivir, l'hydroxychloroquine, le lopinavir/ritonavir, l'ivermectine, les antagonistes de l'IL-6, l'association casirivimab/imdévimab (anticorps monoclonaux neutralisants), le plasma de convalescent, les inhibiteurs de JAK et le sotrovimab sont disponibles sur le site Web de l'OMS (4).

Des orientations concernant l'utilisation de médicaments pour prévenir (plutôt que traiter) la COVID-19 sont incluses dans un document distinct, [WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19](#), qui est accessible sur le [site Web de l'OMS](#) et dans la [revue BMJ](#) (8).

Calendrier

Ces orientations visent à être évolutives — mises à jour de manière dynamique et diffusées à l'échelle mondiale lorsque de nouvelles données probantes justifient la modification des recommandations (137). L'objectif est de respecter un délai de six semaines entre la disponibilité publique des données d'essais qui déclenchent le processus d'élaboration des orientations et la publication de ces dernières, en continuant de suivre les normes et les méthodes visant à garantir la fiabilité des orientations (*WHO Handbook for guideline development*) (136)(138).

Approche par étapes

Nous présentons ici l'approche, qui implique des processus concomitants, adoptée en vue d'améliorer l'efficacité et l'actualité du développement et de la diffusion d'orientations évolutives et fiables.

Étape 1 : Surveiller et établir un relevé des données probantes, et déclencher la synthèse des données

Une surveillance quotidienne complète de tous les nouveaux essais contrôlés randomisés (ECR) est assurée de manière continue, dans le cadre évolutif de la revue systématique et de la méta-analyse en réseau, en faisant appel à des spécialistes expérimentés de l'information, qui examinent toutes les sources d'information pertinentes sur les nouveaux ECR portant sur les interventions relatives à la COVID-19. La prise en compte des données prépubliées, qui n'ont pas encore fait l'objet d'un examen par les pairs, favorise une circulation rapide des données dans un contexte d'urgence de santé publique, et leur inclusion peut accélérer l'évaluation et l'utilisation clinique des interventions thérapeutiques contre la COVID-19. Les orientations sont régulièrement actualisées afin de proposer une évaluation des nouvelles données et de celles qui ont été soumises à un examen par les pairs dans l'intervalle. Lorsque des données probantes justifiant la modification de pratiques sont recensées, ou qu'un intérêt international croissant est identifié, le Comité d'orientation de l'OMS sur les traitements déclenche le processus d'élaboration des lignes directrices. La formulation ou l'actualisation d'une recommandation est déclenchée par un ou plusieurs des éléments suivants :

- la probabilité de modifier les pratiques ;
- l'obtention d'une quantité suffisante de données provenant d'ECR sur les traitements pour étayer la revue systématique évolutive de la synthèse des données probantes de haute qualité ;
- la pertinence pour un public mondial.

Étape 2 : Réunir le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG)

L'OMS a choisi les membres du GDG en veillant à assurer une représentation géographique mondiale, un équilibre entre les genres, ainsi qu'un savoir-faire technique et clinique approprié, et de manière à inclure des représentants des patients. Pour chaque intervention, l'unité technique a recueilli et analysé les déclarations d'intérêts (DI) et n'a identifié aucun conflit d'intérêts parmi les membres du GDG. Outre la distribution d'un formulaire de DI, le processus de DI a été décrit par le Secrétariat de l'OMS au cours de la réunion et les membres du GDG ont eu l'occasion de déclarer tout intérêt non cité dans le formulaire. Aucun conflit verbal n'a été déclaré. Les recherches sur le Web n'ont permis d'identifier aucun autre intérêt susceptible d'influer sur l'objectivité et l'indépendance des personnes participant à l'élaboration des recommandations.

Le groupe d'experts présélectionné (voir section 10) s'est réuni les 16 et 22 décembre 2021 pour examiner la question du molnupiravir. La réunion a porté sur l'examen des fondements de la méthodologie GRADE, notamment en formulant des questions selon le format PICO (population, intervention, comparaison, résultat) et en créant des sous-groupes d'intérêt, et en priorisant les résultats importants pour les patients (voir l'étape 4 ci-dessous). Le GDG a ensuite passé en revue les analyses, y compris les analyses des sous-groupes prédéfinis présentées dans des tableaux récapitulatifs des résultats, a pris en compte le point de vue des patients et les problèmes de faisabilité propres à cette intervention, et a établi des recommandations. Le GDG a également examiné les mécanismes d'action et les données de sécurité non cliniques.

Étape 3 : Rédiger la synthèse des données probantes

À la demande du Comité d'orientation de l'OMS sur les traitements, l'équipe chargée de la revue systématique et de la méta-analyse en réseau (évolutive) a effectué une revue systématique indépendante visant à étudier les effets bénéfiques et néfastes de l'intervention (1). Cette équipe est composée d'experts en revues systématiques, de spécialistes cliniques, d'épidémiologistes cliniques et de biostatisticiens. Elle est spécialisée dans l'application de la méthodologie GRADE et l'évaluation de la fiabilité des données probantes se rapportant expressément aux méta-analyses en réseau. Pour la méta-analyse en réseau, l'équipe s'est appuyée sur les résultats des discussions de la première réunion du GDG, en mettant particulièrement l'accent sur les résultats et les sous-groupes priorités. L'équipe des méthodes a évalué la crédibilité des sous-groupes au moyen de l'outil ICEMAN (84).

Étape 4 : Formuler les recommandations finales

L'approche GRADE a servi de cadre pour établir le degré de fiabilité des données probantes et définir à la fois la valence et la force des recommandations (139)(140). Des procédures de vote ont été établies au préalable, pour le cas où un consensus ne serait pas atteint. Elles n'ont pas été requises.

Les facteurs clés, énoncés ci-dessous, ont servi à formuler des recommandations à la fois transparentes et fiables :

- effets bénéfiques et néfastes absolus concernant tous les résultats importants pour les patients au moyen de synthèses structurées des données probantes (p. ex. tableaux récapitulatifs des résultats selon l'approche GRADE) (141) ;
- qualité et fiabilité des données probantes (139)(142) ;
- valeurs et préférences des patients (143) ;
- ressources et autres considérations (concernant notamment la faisabilité, l'applicabilité et l'équité) (143) ;
- estimation des effets et intervalles de confiance pour chaque résultat, avec une mesure de la fiabilité des données probantes, le tout présenté dans les tableaux récapitulatifs. Si ces données font défaut, des résumés narratifs en tiendront lieu (141) ;
- les recommandations seront classées comme conditionnelles ou fortes, en conformité avec l'approche GRADE. Si les membres du GDG divergent sur l'évaluation des données probantes ou la force des recommandations, l'OMS votera sur celles-ci selon les règles établies (140)(143).

Dans la mesure du possible, les données de la recherche ont servi de base aux discussions sur ces facteurs clés. Dans le cas contraire, ces discussions se sont appuyées sur les opinions d'experts et sur les enquêtes menées auprès des membres du GDG, comme précisé ci-dessous.

Effets bénéfiques et néfastes

Les membres du GDG ont priorisé les résultats (classement de 9 [hautement important] à 1 [pas important]) chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 et les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, en prenant en compte leur point de vue (Tableaux 1 et 2 ci-dessous). Les questions du GDG ont été structurées suivant le format PICO (voir le profil des données probantes à la section des recommandations). Les priorités ont été établies au moyen d'enquêtes, la dernière datant de mai 2021, suivies de discussions au sein du GDG. Ces résultats priorités ont été utilisés pour mettre à jour la méta-analyse en réseau évolutive (2).

Sélection et classement des résultats par ordre d'importance

Les membres du GDG ont priorisé les résultats selon le point de vue des patients atteints d'une forme bénigne de la maladie (Tableau 1) et de ceux présentant une forme grave ou critique (Tableau 2).

Tableau 1. Classement des résultats, par le GDG, selon le point de vue des patients atteints d'une forme bénigne de la maladie

Résultat	Moyenne	Écart type	Fourchette
Admission à l'hôpital	8,5	0,7	7-9
Décès	8,1	1,9	3-9
Qualité de vie	7,5	1,3	5-9
Effets indésirables graves (p. ex., événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux)	7,4	1,8	3-9
Durée des symptômes	7,3	1,7	4-9
Durée d'hospitalisation	6,6	0,9	5-8
Durée de l'oxygénothérapie	6,6	1,2	5-9
Recours nécessaire à la ventilation mécanique invasive	5,9	2,3	1-8
Infection de novo autre que par le SARS-CoV-2	5,6	2,1	3-9
Délai de clairance virale	5,5	2,4	1-9
Durée de la ventilation mécanique invasive	5,4	2,1	1-8

Échelle de classement : 7 à 9 — extrêmement important ; 4 à 6 — important ; 1 à 3 — d'importance limitée.

Tableau 2. Classement des résultats, par le GDG, selon le point de vue des patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie

Résultat	Moyenne	Écart type	Fourchette
Décès	9,0	0	9
Recours nécessaire à la ventilation mécanique invasive	8,2	0,9	6-9
Durée de la ventilation mécanique invasive	7,6	0,9	6-9
Qualité de vie	6,9	1,3	5-9
Durée d'hospitalisation	6,7	1,2	4-9
Effets indésirables graves (p. ex., événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement médicamenteux)	6,7	1,8	3-9
Durée des symptômes	6,5	1,6	4-9
Infection de novo autre que par le SARS-CoV-2	6,4	1,8	3-9
Durée de l'oxygénothérapie	6,3	1,3	4-9
Délai de clairance virale	4,7	2,3	1-9

Échelle de classement : 7 à 9 — extrêmement important ; 4 à 6 — important ; 1 à 3 — d'importance limitée.

Dérivation des effets absolus des traitements médicamenteux

Pour les patients atteints d'une forme bénigne de la maladie, la médiane du bras témoin des ECR ayant contribué aux données factuelles, identifiés dans la méta-analyse en réseau évolutive, a été utilisée (1)(2).

Pour les patients atteints d'une forme grave ou critique de la maladie, le GDG a identifié le bras témoin de l'essai SOLIDARITY de l'OMS, réalisé dans un large éventail de pays et de régions géographiques, comme la source de données la plus utile à l'estimation des risques de référence pour la mortalité et la ventilation mécanique. Les corticostéroïdes systémiques représentent désormais les soins habituels chez les patients atteints de COVID-19 grave ou critique (se reporter à la recommandation forte émise par l'OMS en septembre 2020). Les estimations des risques de référence dans les synthèses des données probantes sur les inhibiteurs de JAK, le plasma de convalescent et les antagonistes de l'IL-6 ont donc été ajustées pour tenir compte des effets de la corticothérapie sur les résultats de mortalité et de ventilation mécanique. L'estimation du risque de référence appliquée était de 13 % (130 pour 1000) pour la mortalité. Pour les autres résultats, la médiane du bras témoin des ECR ayant contribué aux données factuelles a été utilisée.

Les délibérations portant spécifiquement sur le risque de référence sont présentées pour chaque recommandation.

Le GDG a reconnu que les risques de référence, et donc les effets absolus, peuvent varier de manière significative en fonction du lieu et dans le temps. Ainsi, les utilisateurs des présentes orientations peuvent préférer réaliser des estimations des effets absolus en utilisant des taux d'événements locaux.

Valeurs et préférences

Les données n'étaient pas suffisantes pour fournir au GDG une description reposant sur des bases factuelles de l'expérience des patients ou de leurs valeurs et préférences quant aux décisions concernant les traitements médicamenteux contre la COVID-19. Le GDG s'en est donc remis à son jugement pour déterminer ce que des patients bien informés souhaiteraient après avoir soigneusement pesé les effets bénéfiques et néfastes du traitement, ainsi que son fardeau thérapeutique. L'expérience des anciens patients COVID-19, dont le GDG a tenu compte, a contribué de manière cruciale à ce jugement.

Le GDG a convenu que les valeurs et les préférences suivantes seraient caractéristiques de patients bien informés :

- La plupart des patients hésiteraient à utiliser un médicament pour lequel les données probantes laisseraient une grande incertitude quant aux effets qu'il aurait sur les résultats qu'ils considèrent comme importants. C'est particulièrement le cas lorsque les données laissent supposer que les effets thérapeutiques, s'ils existent, sont faibles et que la possibilité d'effets néfastes importants demeure.
- Dans une autre situation présentant des effets bénéfiques plus importants et moins d'incertitude quant aux effets tant bénéfiques que néfastes, un plus grand nombre de patients seraient enclins à choisir l'intervention.

Outre le point de vue individuel des patients, le GDG a également pris en compte une perspective plus large (population) dans laquelle la faisabilité, l'acceptabilité, l'équité et le coût sont des considérations importantes.

Les délibérations portant spécifiquement sur les valeurs et préférences et la faisabilité associée ainsi que sur les facteurs liés aux ressources sont présentées pour chaque recommandation.

Étape 5 : Procéder à un examen externe et interne

Un groupe d'examen externe a examiné le document final des lignes directrices afin d'identifier les erreurs factuelles et de faire des observations sur la clarté du langage, les problèmes contextuels et les implications en termes de mise en œuvre. L'unité technique a recueilli et analysé les DI des examinateurs externes et n'en a identifié aucun. Néanmoins, des représentants de laboratoires pharmaceutiques peuvent parfois être invités à apporter un point de vue représentatif du secteur sur certains nouveaux médicaments, conformément au manuel de l'OMS pour l'élaboration de lignes directrices (page 70). En effet, les remarques de ces personnes ou organismes sur un projet de lignes directrices pourraient contribuer à anticiper et à gérer les controverses, à identifier les erreurs factuelles et à promouvoir l'engagement de toutes les parties prenantes. Les commentaires relatifs aux problèmes contextuels ont été examinés en tenant compte des conflits d'intérêts de ces intervenants. Ceux-ci seront présentés de manière transparente, leurs affiliations figurant dans la section « Remerciements ».

Les orientations ont ensuite été passées en revue puis approuvées par le Comité d'examen des lignes directrices de l'OMS et par le Comité d'examen des publications.

8 Comment utiliser ces orientations ?

Étant donné que ces orientations de l'OMS sont évolutives, les recommandations qui y figurent seront actualisées et suivies de nouvelles recommandations concernant d'autres médicaments pour traiter la COVID-19.

Comment accéder aux orientations

- [Le site Web de l'OMS au format PDF \(4\)](#) : ce document, à destination des personnes ne disposant pas d'un accès fiable au Web, reprend l'intégralité du contenu MAGICapp. Il peut également être téléchargé directement depuis MAGICapp (cliquer sur l'icône PDF en haut à droite).
- [MAGICapp, dans des formats multiniveaux de présentation en ligne](#) : il s'agit de la version la plus complète des orientations (voir ci-dessous)
- [La rubrique des recommandations rapides de la revue BMJ \(5\)](#) : rédigée à l'intention du personnel clinique, elle inclut une infographie interactive récapitulant tous les traitements décrits.
- « [WHO Academy app](#) » (l'application de l'Académie de l'OMS sur la COVID-19) : application mobile destinée aux agents de santé et au grand public, disponible sur Apple Store et Google Play. Cette application comporte une section complète Gestion de cas incluant des rubriques Recommandations, Centre d'apprentissage et Boîte à outils, ainsi que les tout derniers programmes de formation sur le traitement de la COVID-19. Elle inclut en outre des directives thérapeutiques et d'autres lignes directrices ainsi que du matériel pédagogique sur la COVID-19 mis à disposition par l'OMS pour une utilisation hors ligne.
- La page [COVID-19 Clinical Care Pathway](#) de l'OMS, un nouvel outil (en anglais) à destination des agents de santé qui récapitule ces recommandations de manière concise et facile à comprendre. Elle relie ces orientations aux lignes directrices de l'OMS sur les [tests de diagnostic pour le dépistage du SARS-CoV-2](#) et la [détection des antigènes pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2](#) afin de faciliter la mise en œuvre.

Comment parcourir ces orientations

Les orientations sont rédigées, diffusées et actualisées dans MAGICapp, dans un format et une structure qui les rendent conviviales et faciles à suivre (138). Cela permet la mise à jour dynamique des données probantes et des recommandations afin de prioriser les faits nouveaux tout en conservant les recommandations existantes, le cas échéant.

Les formats en ligne et les outils complémentaires, comme les infographies, ont pour objet de faciliter la compréhension et l'utilisation des orientations dans une pratique clinique chargée. Les formats multiniveaux de présentation en ligne visent à permettre aux utilisateurs finaux de commencer par se familiariser avec les recommandations, puis de les approfondir en relevant les données probantes justificatives et d'autres informations utiles à l'application des recommandations dans la pratique, y compris les outils pour la prise de décision partagée ([outils d'aide à la décision dans le cadre des consultations cliniques](#)) (138).

La Figure 4 montre comment les formats multiniveaux de présentation en ligne sont imbriqués pour permettre aux utilisateurs finaux de commencer par se familiariser avec les recommandations, puis de les approfondir en relevant les informations utiles à l'application des recommandations dans la pratique. Les utilisateurs finaux devront en outre connaître la définition des différents types de recommandations — forte, faible/conditionnelle (voir ci-dessous) — et des niveaux de fiabilité des données probantes (degré de concordance entre l'estimation de l'effet d'un traitement dérivée des recherches et ses effets réels).

Pour chaque recommandation, les onglets suivants donnent accès à des renseignements complémentaires :

- **Research evidence (Données de la recherche)** : les lecteurs ont accès aux données de la recherche ayant servi de base aux recommandations. Ces données sont présentées sous la forme de tableaux récapitulatifs des résultats selon l'approche GRADE et de résumés narratifs (illustrés dans la Fig. 4).
- **Evidence to Decision (Des données probantes à la prise de décisions)** : résumé des effets bénéfiques et néfastes absolus, associé à d'autres facteurs tels que les valeurs et préférences des patients, les questions pratiques relatives à l'administration du traitement et des réflexions sur les ressources, l'applicabilité, la faisabilité, l'équité et les droits humains. Ces derniers éléments sont primordiaux pour l'adaptation des orientations à un contexte national ou local.
- **Justification** : décrit la procédure suivie par le groupe d'élaboration des lignes directrices pour examiner et intégrer les données probantes influant sur les décisions lors de la création des recommandations, avec un accent mis sur les controverses et les questions difficiles.

- **Practical info (Informations pratiques)** : posologie, durée du traitement et mode d'administration des médicaments, méthodologie de test pour identifier les patients dans la pratique.
- **Decision Aids (Aides à la décision)** : outils favorisant la prise de décisions communes dans le cadre des consultations cliniques (19).

Figure 4. Exemple (en anglais) d'accès en un clic aux données de la recherche, avec résumé narratif fournissant des détails supplémentaires par rapport au tableau récapitulatif des résultats selon l'approche GRADE

For patients with severe or critical COVID-19

Conditional recommendation New

Benefits outweigh harms for the majority, but not for everyone. The majority of patients would likely want this option. [Learn more](#)

We suggest treatment with casirivimab and imdevimab, under the condition that the patient has seronegative status.

- With benefits of casirivimab and imdevimab observed only in patients with seronegative status, clinicians will need to identify these patients by credible tests available at the point of care to appropriately apply this recommendation

• Research evidence (2) • Evidence to Decision • Justification • Practical info • Decision Aids • Feedback Help

Show Selected Show Section Show All Summary X

<p>REGN-COV2 vs No REGN-COV2 Patients with severe or critical COVID-19, seronegative</p> <p>4 Outcomes Graphical view Summary </p>	<p>Evidence summary</p> <p>The NMA evidence summary was informed by one large trial (RECOVERY) in patients with severe and critical illness that enrolled 9,785 patients, most of whom received corticosteroids (ref). The trial was registered and presented in preprints, and a table of trial characteristics is available upon request.</p> <p>In the overall population of patients with severe and critical COVID-19, not taking serological status into account, it remains uncertain whether casirivimab and imdevimab result in an important effect on mortality (OR 0.94., 95% CI 0.86–1.03; absolute effect estimate 8 fewer per 1000 patients, 95% CI 18 fewer to 8 more, low certainty evidence). The evidence was rated as low certainty because of imprecision and high likelihood that casirivimab and imdevimab have, in the seronegative and seropositive patients included in the overall group, very different effects (see below). Only very low</p>
---	--

Modules pédagogiques et outils supplémentaires destinés aux agents de santé :

- L'[Outil de prévision des fournitures essentielles dans le cadre de la COVID-19 de l'OMS](#) fournit un appui aux gouvernements, partenaires et autres parties prenantes pour prévoir le volume nécessaire d'équipements de protection individuelle, d'équipements de test de diagnostic, de consommables médicaux et d'équipements biomédicaux en vue de la prise en charge de la maladie et le volume nécessaire de médicaments essentiels pour les traitements d'appoint et le traitement de la COVID-19.
- L'[ensemble d'outils de l'OMS pour les infections graves des voies respiratoires \(WHO Clinical care for severe acute respiratory infection toolkit: COVID-19 adaptation\)](#) fournit des algorithmes et des outils pratiques aux cliniciens qui travaillent dans des hôpitaux de soins aigus et qui prennent en charge des patients adultes et pédiatriques atteints d'infections aiguës des voies respiratoires, dont la pneumonie sévère, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'état septique et le choc septique. Ceci inclut des informations sur le dépistage, les tests de diagnostic, le suivi et les traitements.
- Les [programmes de formation à la prise en charge clinique Openwho.org de l'OMS](#) proposent un programme complet sur la COVID-19 présentant un parcours de soins holistique, du dépistage et du triage à la réadaptation, aux tests de diagnostic et aux traitements et aux soins palliatifs.

Ces orientations évolutives de l'OMS visent également à orienter les activités de [préqualification de l'OMS pour les produits à usage médical](#).

9 Incertitudes, nouvelles données probantes et recherches futures

Les recommandations formulées dans les orientations relatives aux traitements contre la COVID-19 mettent en évidence les incertitudes qui persistent sur les effets des traitements pour tous les résultats importants pour les patients. Il est également nécessaire d'obtenir des données plus fiables sur le pronostic et sur les valeurs et préférences des patients atteints de la COVID-19.

Nous exposons dans ce document les principaux éléments d'incertitude que le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a relevés pour le molnupiravir, qui s'ajoutent à ceux des inhibiteurs de JAK, du sotrovimab, du plasma de convalescent, de l'association casirivimab/imdévimab, de l'ivermectine, des corticostéroïdes, du remdésivir, de l'hydroxychloroquine, du lopinavir/ritonavir et des antagonistes de l'IL-6 identifiés lors de la formulation initiale des recommandations dans les précédentes versions des orientations évolutives. Ces incertitudes peuvent avoir un effet sur les recherches futures en ce qu'elles inciteraient à recueillir des données plus fiables et plus utiles à l'élaboration de politiques et à la pratique. Nous présentons également une vue d'ensemble des nouvelles données probantes qui se font jour dans le cadre très évolutif des essais portant sur la COVID-19.

Incertitudes actuelles et opportunités pour de nouvelles études

Molnupiravir

- des données cliniques nécessaires pour étudier les problèmes d'innocuité et d'applicabilité (notamment chez les enfants, les femmes allaitantes ou enceintes et les hommes ; impact à long terme sur la mutagenèse et le risque de cancer) ;
- des guides précis de prédiction clinique permettant d'établir le risque d'hospitalisation individuel des patients présentant une COVID-19 bénigne dans le but d'identifier ceux qui tireraient le plus grand bénéfice de cette intervention ;
- des données pour répondre aux préoccupations tant au niveau de l'individu que de la population, telles que l'apparition d'une résistance et l'efficacité contre les nouveaux variants ;
- l'efficacité comparée entre le molnupiravir et les autres options thérapeutiques (p. ex. anticorps monoclonaux ou autres antiviraux) dans la population atteinte d'une forme bénigne de la maladie, y compris polythérapies ;
- les rapports relatifs des nucléotides intracellulaires entre les lignées cellulaires endogènes et celles intégrant le molnupiravir et des modèles animaux pour évaluer la toxicité génétique ;
- la rapidité d'apparition de mutations dans des conditions de pression sélective par la NHC *in vitro* et par le molnupiravir dans les modèles animaux et chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 ;
- la baisse ou non de l'activité antivirale de la NHC en cas de mutations dans des conditions de pression sélective *in vitro*, *in vivo* ou chez l'être humain ;
- la hausse du nombre de protéines Spike, associée ou non à une augmentation du potentiel de réplication/de la transmission.

Inhibiteurs de JAK

- l'effet bénéfique supplémentaire pour les patients recevant de manière concomitante du baricitinib et des antagonistes de l'IL-6 plutôt que l'un ou l'autre des médicaments administré séparément ;
- les effets bénéfiques relatifs du tofacitinib et du ruxolitinib par rapport au baricitinib ;
- l'innocuité et l'efficacité chez les enfants et les femmes enceintes et allaitantes.

Sotrovimab

- des guides précis de prédiction clinique permettant d'établir le risque d'hospitalisation individuel des patients présentant une COVID-19 bénigne dans le but d'identifier ceux qui tireraient le plus grand bénéfice de cette intervention ;
- l'efficacité et l'innocuité chez les patients séronégatifs atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, chez les patients infectés par des variants émergents ainsi que chez les enfants et les femmes enceintes.

Plasma de convalescent

- les effets chez les cas graves et critiques (données peu à modérément fiables pour la plupart des résultats importants pour les patients) ;
- le taux de mortalité et les résultats fonctionnels à long terme des personnes ayant survécu à la COVID-19 ;
- l'innocuité et l'efficacité chez les enfants, les femmes enceintes et les femmes allaitantes ;
- les effets du plasma de convalescent de titre élevé sur la mortalité et d'autres résultats importants pour les patients ;
- les effets chez les patients séronégatifs.

Association casirivimab/imdévimab

- des guides précis de prédiction clinique permettant d'établir le risque d'hospitalisation individuel des patients présentant une COVID-19 bénigne dans le but d'identifier ceux qui tireraient le plus grand bénéfice de cette intervention ;
- la posologie et les voies d'administration chez les patients atteints d'une forme bénigne ou grave/critique de la COVID-19 ;
- l'innocuité et l'efficacité chez les enfants et les femmes enceintes.

Antagonistes de l'IL-6

- le taux de mortalité et les résultats fonctionnels à long terme des personnes ayant survécu à la COVID-19 ;
- les données d'innocuité relatives aux infections nosocomiales ;
- les données chez les enfants, les patientes enceintes et les personnes déjà immunodéprimées ;
- les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 ;
- l'immunité et le risque d'infection ultérieure, ce qui peut avoir des répercussions sur le risque de décès après 28 jours ;
- les résultats, en fonction des diverses posologies des antagonistes de l'IL-6 et du moment optimal pour mettre en route le traitement.

Ivermectine

Compte tenu de la fiabilité très faible des estimations pour la plupart des résultats d'intérêt essentiels, le GDG a estimé qu'il serait vital d'entreprendre d'autres essais cliniques de haute qualité évaluant ce médicament avant toute recommandation d'utilisation dans le cadre des soins cliniques. Cela comprend notamment d'autres essais contrôlés randomisés (ECR) incluant des patients hospitalisés et des patients externes, divers degrés de gravité de la maladie et différents schémas thérapeutiques d'ivermectine. Ces études devraient se concentrer sur les résultats importants pour les patients, comme le taux de mortalité, la qualité de vie, le besoin d'hospitalisation, le recours nécessaire à la ventilation mécanique invasive et le délai d'amélioration clinique ou symptomatique. En outre, il serait important d'obtenir une meilleure caractérisation des effets néfastes potentiels de l'ivermectine chez les patients atteints de la COVID-19.

Hydroxychloroquine

Compte tenu des résultats cohérents des divers essais couvrant tous les degrés de gravité de la maladie et de nombreuses régions géographiques, et en dépit des incertitudes qui subsistent, le GDG a considéré que les recherches futures ne permettraient sans doute pas de découvrir un sous-groupe de patients pour lesquels la prise d'hydroxychloroquine entraînerait un effet bénéfique pour les résultats les plus importants (taux de mortalité, ventilation mécanique).

Lopinavir/ritonavir

Compte tenu des résultats cohérents des divers essais couvrant tous les degrés de gravité de la maladie et de nombreuses régions géographiques, et en dépit des incertitudes qui subsistent, le GDG a considéré que les recherches futures ne permettraient sans doute pas de découvrir un sous-groupe de patients pour lesquels la prise de lopinavir/ritonavir entraînerait un effet bénéfique pour les résultats les plus importants (taux de mortalité, ventilation mécanique).

Remdésivir

- les résultats d'intérêt essentiels, en particulier ceux qui ont une incidence sur l'affectation des ressources, comme le recours nécessaire à la ventilation mécanique, la durée de la ventilation mécanique et la durée d'hospitalisation ;
- les sous-groupes spécifiques, tels que les différentes formes de gravité de la maladie, les différentes périodes (jours) écoulées depuis l'apparition de la maladie, les enfants et les personnes âgées, les femmes enceintes, et la durée du traitement ;

- les résultats à long terme, tels que le taux de mortalité, selon des évaluations réalisées sur une plus longue période, ou la qualité de vie à long terme ;
- l'innocuité à long terme et les effets secondaires rares, mais importants ;
- les résultats rapportés par les patients, tels que le fardeau des symptômes ;
- les résultats, lorsque le remdésivir est administré en association avec d'autres agents comme les corticostéroïdes, entre autres ;
- l'impact sur l'excrétion virale, la clairance virale et l'infectiosité des patients.

Corticostéroïdes

- le taux de mortalité et les résultats fonctionnels à long terme des personnes ayant survécu à la COVID-19 ;
- les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 (pneumonie sans hypoxémie) ;
- les résultats, lorsque les corticostéroïdes sont utilisés en association avec d'autres traitements contre la COVID-19, comme les nouveaux immunomodulateurs. Il deviendra de plus en plus important de déterminer comment ces traitements interagissent avec une corticothérapie systémique. Tous les traitements expérimentaux pour les formes graves ou critiques de la COVID-19 (y compris le remdésivir) doivent être comparés à une corticothérapie systémique ou évalués en association avec l'administration de corticostéroïdes systémiques, par rapport à l'administration de corticostéroïdes systémiques seuls ;
- l'immunité et le risque d'infection ultérieure, ce qui peut avoir des répercussions sur le risque de décès après 28 jours ;
- les résultats, en fonction des diverses préparations de stéroïdes, de la posologie et du moment optimal pour mettre en route le traitement.

Nouvelles données probantes

En raison du nombre sans précédent d'études prévues et en cours sur les interventions relatives à la COVID-19 (plus de 5000 ECR au 4 janvier 2022), des données probantes plus fiables et plus pertinentes se feront jour pour appuyer l'élaboration de politiques et la pratique (13). Un aperçu des essais enregistrés et en cours portant sur les traitements et la prophylaxie de la COVID-19 est disponible auprès de l'[Observatoire de données sur les maladies infectieuses](#), dans le registre des revues systématiques évolutives des essais cliniques sur la COVID-19 (13), et sur le site Web de l'OMS ainsi que d'autres organes d'archivage, comme l'[initiative COVID-NMA](#).

Alors que la plus grande partie de ces études sont de petite taille et de qualité méthodologique variable, plusieurs vastes essais de plateforme menés à l'échelle internationale (p. ex. RECOVERY, SOLIDARITY et DISCOVERY) sont mieux à même de fournir des données solides sur plusieurs options thérapeutiques possibles (14)(15)(16)(17). La méthodologie, les stratégies de recrutement et le choix des interventions peuvent également y être adaptés en fonction de l'obtention de nouvelles connaissances, comme l'illustrent les incertitudes évoquées plus haut.

10 Auteurs, contributions et remerciements

Auteurs, contributions et remerciements

L'OMS tient à remercier tous ceux qui, par leur collaboration, ont contribué à assurer la rapidité, l'efficacité, la fiabilité et la transparence de ce processus.

Comité d'orientation de l'OMS sur les traitements (mis à jour pour le molnupiravir)

Le Comité est composé notamment de représentants de divers départements de l'OMS (Siège et Régions) et a été approuvé par le Directeur du Département Préparation des pays et la Scientifique en chef de l'Organisation. Le Secrétariat de l'OMS se réunit régulièrement pour déterminer la période à laquelle il convient de déclencher la mise à jour des orientations axées sur les dernières données probantes provenant de l'équipe d'examen rapide de l'OMS et d'autres sources d'information, et sélectionne les membres du **groupe d'élaboration des lignes directrices** (GDG) en vue de l'élaboration des orientations évolutives.

Janet V. Diaz (responsable de l'Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19, Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire, Genève) ; John Appiah (responsable de la prise en charge des cas, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique) ; Lisa Askie (Département Assurance de la qualité des normes et des critères) ; Silvia Bertagnolio (Division Maladies transmissibles et non transmissibles/équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19) ; Chiori Kodama (Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale) ; Krutika Kuppalli (Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19, Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire, Genève) ; Marta Lado Castro-Rial (Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19, Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire, Genève) ; Lorenzo Moja (Département Politique et normes pour les produits de santé) ; Olufemi Oladapo (Département Santé sexuelle et reproductive, et recherche) ; Dina Pfeifer (Bureau régional de l'OMS pour l'Europe/Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire) ; J. Pryanka Relan (Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19, Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire, Genève) ; Ludovic Reveiz (Département Données et informations pour les interventions sanitaires, Systèmes de gestion des incidents liés à la COVID-19, Organisation panaméricaine de la santé) ; Vaseeharan Sathiyamoorthy (Recherche pour la santé, Division de la science) ; Archana Seahwag (Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19, Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire, Genève) ; Anthony Solomon (Maladies tropicales négligées) ; Pushpa Wijesinghe (Responsable de la prise en charge des cas, Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est). Chargées de projet : Julie Viry et Anne Colin (Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19, Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire, Genève).

Le Comité d'orientation de l'OMS sur les traitements est entièrement responsable des décisions concernant l'élaboration d'orientations et de la convocation du GDG. Nous tenons à remercier tout spécialement l'équipe Pharmacovigilance de l'OMS pour son soutien et ses contributions à cette mise à jour : Noha lessa et Shanti Pal.

Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) sur la recommandation concernant le molnupiravir. Pour obtenir la liste des membres du GDG ayant participé aux précédentes recommandations, consultez [cette page](#).

Wagdy Amin (Ministère de la santé et de la population [Égypte]) ; Fabien Alberto Jaimes Barragan (Université Antioquia de Medellín [Colombie]) ; Frederique Jacqueroz Bausch (Département de soins primaires, Hôpital universitaire de Genève [Suisse]) ; Maurizio Cecconi (Hôpital et centre de recherche Humanitas, Milan [Italie]) ; Duncan Chanda (Institute for Medical Research and Training [Zambie]) ; Vu Quoc Dat (Département des maladies infectieuses, Université de médecine, Hanoi [Viet Nam]) ; Ann De Sutter (Faculté de médecine et de sciences de la santé de Gand [Belgique]) ; Heike Geduld (Département de médecine d'urgence, Université Stellenbosch [Afrique du Sud]) ; Patrick Gee (patient, membre du groupe, Virginie [États-Unis]) ; Matthias Gotte (Université d'Alberta [Canada]) ; Nerina Harley (Royal Melbourne Hospital et Epworth Healthcare, Melbourne [Australie]) ; Manai Hela (Service de médecine d'urgence, Tunis [Tunisie]) ; Beverley Hunt (King's College, Londres [Royaume-Uni]) ; Fyezah Jehan (Aga Khan University [Pakistan]) ; Sushil Kumar Kabra (Institut panindien des Sciences médicales, New Delhi [Inde]) ; Yae-Jean Kim (Faculté de médecine de l'Université Sungkyunkwan, Centre médical Samsung, Séoul [République de Corée]) ; Niranjana Kissoon (Department of Paediatrics and Emergency Medicine, Université de British Columbia, Vancouver [Canada]) ; Sanjeev Krishna (St George's University of London, Londres [Royaume-Uni]) ; Arthur Kwizera (Université des sciences médicales Makerere, USI de l'hôpital de recours national de Mulago [Ouganda]) ; Yee Sin Leo (National Centre for Infectious Diseases [Singapour]) ; Thiago Lisboa (Hôpital Coração, São Paulo [Brésil]) ; Imelda Mahaka (Pangaea Zimbabwe AIDS Trust, Harare [Zimbabwe]) ; Emmanuel Nsubutebu (Sheikh Shakhbout Medical City, Abu Dhabi [Émirats arabes unis]) ; Natalia Pshenichnaya (Institut central de recherche en épidémiologie de Rospotrebnadzor, Moscou [Fédération de Russie]) ; Rohit Sarin (National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, New Delhi [Inde]) ; Manu Shankar-Hari (King's College, Londres [Royaume-Uni]) ; Yinzhong Shen (Centre clinique de santé publique de Shanghai, Université Fudan, Shanghai [Chine]) ; Shalini Sri Ranganathan (University of Colombo [Sri Lanka]) ; Miriam Stegemann (Charité, Berlin [Allemagne]) ; Ronald Swanstrom (Department of Biochemistry & Biophysics of the University of North Carolina [États-Unis]) ; Tim Uyeki

(Influenza Division, U.S. Centers for Disease Control and Prevention [États-Unis]) ; Sridhar Venkatapuram (King's College, Londres [Royaume-Uni]) ; Ananda Wijewickrama (Ministère de la santé [Sri Lanka]).

Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) sur la recommandation concernant les inhibiteurs de JAK. Pour obtenir la liste des membres du GDG ayant participé aux précédentes recommandations, consultez [cette page](#).

Wagdy Amin (Ministère de la santé et de la population [Égypte]) ; Carolyn S. Calfee (Université de Californie, San Francisco [États-Unis d'Amérique]) ; Duncan Chanda (Institute for Medical Research and Training [Zambie]) ; Vu Quoc Dat (Département des maladies infectieuses, Université de médecine, Hanoï [Viet Nam]) ; Ann De Sutter (Faculté de médecine et de sciences de la santé de Gand [Belgique]) ; Beverley Hunt (King's College, Londres [Royaume-Uni]) ; Heike Geduld (Département de médecine d'urgence, Université Stellenbosch [Afrique du Sud]) ; Yae-Jean Kim (Faculté de médecine de l'Université Sungkyunkwan, Centre médical Samsung, Séoul [République de Corée]) ; Sanjeev Krishna (St George's University of London, Londres [Royaume-Uni]) ; Natalia Pshenichnaya (Institut central de recherche en épidémiologie de Rospotrebnadzor, Moscou [Fédération de Russie]) ; Saniya Sabzwari (Aga Khan University, Karachi [Pakistan]) ; Rohit Sarin (National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, New Delhi [Inde]) ; Yinzhong Shen (Centre clinique de santé publique de Shanghai, Université Fudan, Shanghai [Chine]) ; Shalini Sri Ranganathan (University of Colombo [Sri Lanka]) ; Miriam Stegemann (Charite, Berlin [Allemagne]) ; Sridhar Venkatapuram (King's College, Londres [Royaume-Uni]) ; Ananda Wijewickrama (Ministère de la santé [Sri Lanka]) ; Yee Sin Leo (National Centre for Infectious Diseases [Singapour]).

Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) sur la recommandation concernant le sotrovimab. Pour obtenir la liste des membres du GDG ayant participé aux précédentes recommandations, consultez [cette page](#).

Wagdy Amin (Ministère de la santé et de la population [Égypte]) ; Fabien Alberto Jaimes Barragan (Université Antioquia de Medellín [Colombie]) ; Duncan Chanda (Institute for Medical Research and Training [Zambie]) ; Vu Quoc Dat (Département des maladies infectieuses, Université de médecine, Hanoï [Viet Nam]) ; Ann De Sutter (Faculté de médecine et de sciences de la santé de Gand [Belgique]) ; Heike Geduld (Département de médecine d'urgence, Université Stellenbosch [Afrique du Sud]) ; Nerina Harley (Royal Melbourne Hospital et Epworth Healthcare, Melbourne [Australie]) ; Beverley Hunt (King's College, Londres [Royaume-Uni]) ; Fyezah Jehan (Aga Khan University [Pakistan]) ; Sushil Kumar Kabra (Institut panindien des Sciences médicales, New Delhi [Inde]) ; Yae-Jean Kim (Faculté de médecine de l'Université Sungkyunkwan, Centre médical Samsung, Séoul [République de Corée]) ; Niranjana Kisson (Department of Paediatrics and Emergency Medicine, Université de British Columbia, Vancouver [Canada]) ; Sanjeev Krishna (St George's University of London, Londres [Royaume-Uni]) ; Thiago Lisboa (Hôpital Coração, São Paulo [Brésil]) ; Natalia Pshenichnaya (Institut central de recherche en épidémiologie de Rospotrebnadzor, Moscou [Fédération de Russie]) ; Rohit Sarin (National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, New Delhi [Inde]) ; Manu Shankar-Hari (King's College, Londres [Royaume-Uni]) ; Yinzhong Shen (Centre clinique de santé publique de Shanghai, Université Fudan, Shanghai [Chine]) ; Shalini Sri Ranganathan (University of Colombo [Sri Lanka]) ; Ronald Swanstrom (University of North Carolina [États-Unis]) ; Miriam Stegemann (Charite, Berlin [Allemagne]) ; Sridhar Venkatapuram (King's College, Londres [Royaume-Uni]) ; Yee Sin Leo (National Centre for Infectious Diseases [Singapour]).

Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) sur le plasma de convalescent. Pour obtenir la liste des membres du GDG ayant participé aux précédentes recommandations, consultez [cette page](#).

Wagdy Amin (Ministère de la santé et de la population [Égypte]) ; Erlina Burhan (Département de pneumologie et de médecine respiratoire de la Division des infections, Faculté de médecine, Université d'Indonésie [Indonésie]) ; Carolyn S. Calfee (Université de Californie, San Francisco [États-Unis d'Amérique]) ; Maurizio Cecconi (Hôpital et centre de recherche Humanitas, Milan [Italie]) ; Vu Quoc Dat (Département des maladies infectieuses, Université de médecine, Hanoï [Viet Nam]) ; Heike Geduld (Département de médecine d'urgence, Université Stellenbosch [Afrique du Sud]) ; Patrick Gee (patient, membre du groupe [États-Unis d'Amérique]) ; Nerina Harley (Royal Melbourne Hospital et Epworth Healthcare, Melbourne [Australie]) ; Madiha Hashmi (Ziauddin University, Karachi [Pakistan]) ; Sushil Kumar Kabra (Institut panindien des Sciences médicales, New Delhi [Inde]) ; Seema Kanda (patiente, membre du groupe, Ontario [Canada]) ; Leticia Kawano-Dourado (Institut de recherche, Hospital do Coração, São Paulo [Brésil]) ; Niranjana Kisson (Department of Paediatrics and Emergency Medicine, Université de British Columbia, Vancouver [Canada]) ; Greta Mino (Hôpital Alcivar, Guayaquil [Équateur]) ; Natalia Pshenichnaya (Institut central de recherche en épidémiologie de Rospotrebnadzor, Moscou [Fédération de Russie]) ; Nida Qadir (Pulmonary and Critical Care Medicine, David Geffen School of Medicine, Université de Californie, Los Angeles [États-Unis]) ; Saniya Sabzwari (Aga Khan University, Karachi [Pakistan]) ; Rohit Sarin (National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, New Delhi [Inde]) ; Yinzhong Shen (Centre clinique de santé publique de Shanghai, Université Fudan, Shanghai [Chine]) ; Shalini Sri Ranganathan (University of Colombo [Sri Lanka]) ; Miriam Stegemann (Charite, Berlin [Allemagne]) ; Sridhar Venkatapuram (King's College, Londres [Royaume-Uni]) ; Ananda Wijewickrama (Ministère de la santé [Sri Lanka]).

Présidents des méthodes

Gordon Guyatt (association casirivimab/imdévimab et inhibiteurs de JAK), Bram Rochweg (antagonistes de l'IL-6, ivermectine, remdésivir, lopinavir/ritonavir, plasma de convalescent et molnupiravir), Reed Siemieniuk (hydroxychloroquine), François Lamontagne (corticostéroïdes et sotrovimab).

Présidents de la section clinique

Michael Jacobs (association casirivimab/imdévimab, antagonistes de l'IL-6, ivermectine, remdésivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir et inhibiteurs de JAK), Yee-Sin Leo (corticostéroïdes), Leticia Kawano-Dourado (plasma de convalescent, sotrovimab et molnupiravir).

Conseillers techniques en méthodes

Arnav Agarwal (Université de Toronto [Canada]) ; Thomas Agoritsas (Hôpitaux universitaires de Genève [Suisse]) ; Romina Brignardello-Petersen (Université McMaster [Canada]) ; Gordon H. Guyatt (Université McMaster [Canada]) ; George Tomlinson (Département de médecine, Réseau universitaire de santé, Toronto [Canada]) ; Per Olav Vandvik (fondation MAGIC, Université d'Oslo [Norvège]) ; Linan Zeng (deuxième hôpital universitaire de Chine occidentale, Université du Sichuan, Chengdu [Chine]) ; Université McMaster [Canada].

Comité de collaboration chargé de l'appui à l'élaboration des orientations, qui assure entre l'OMS et la fondation MAGIC la coordination nécessaire à l'élaboration rapide des orientations de l'Organisation et leur diffusion sur les différentes plateformes de publication : Thomas Agoritsas (fondation MAGIC, Hôpitaux universitaires, Genève) ; Janet Diaz (Organisation mondiale de la Santé) ; Helen McDonald (British Medical Journal) ; Gordon Guyatt (Université McMaster [Canada]) ; Per Olav Vandvik (fondation MAGIC, Université d'Oslo) ; Julie Viry (Organisation mondiale de la Santé).

Conseillers temporaires :

Nous remercions tout particulièrement le professeur Andrew Owen (Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool [Royaume-Uni]) pour sa contribution à l'analyse pharmacocinétique de l'ivermectine, des antagonistes de l'IL-6, de l'association casirivimab/imdévimab, du plasma de convalescent et des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs de JAK, du sotrovimab et du molnupiravir.

Nous remercions tout particulièrement le professeur Craig Thompson (Université d'Oxford) pour sa contribution aux tests de diagnostic pertinents pour les orientations relatives à l'association casirivimab/imdévimab.

Examineurs externes

Nous tenons à remercier tout spécialement les examineurs externes de leur contribution sur le plasma de convalescent, l'association casirivimab/imdévimab, les antagonistes de l'IL-6, l'ivermectine, le sotrovimab et le molnupiravir.

Aula Abbara (Médecins Sans Frontières) ; Yaseen Arabi (Université des sciences de la santé du Roi Saud Bin Abdulaziz [Arabie saoudite]) ; Marcio da Fonseca (Médecins Sans Frontières) ; Richard Kojan (The Alliance for International Medical Action) ; Carolina Nanclares (Médecins Sans Frontières) ; Saschveen Singh (Médecins Sans Frontières).

Nous remercions tout particulièrement Paula Dakin (Regeneron Pharmaceuticals Inc), qui a été invitée à formuler des observations sur l'association casirivimab/imdévimab (sixième version) afin d'identifier toute erreur factuelle et de commenter la clarté du langage, les problèmes contextuels et les implications en termes de mise en œuvre. Ses commentaires ont été examinés en tenant compte des intérêts du laboratoire Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Nous remercions tout particulièrement Lisa Burry (Department of Pharmacy, Mont Sinai Hospital, Toronto) pour ses contributions aux fiches d'information pratique en tant que pharmacienne clinique.

Infographie

Remerciements particuliers à la revue BMJ pour avoir fourni l'infographie accompagnant ces orientations.

Soutien financier

Tous nos remerciements à la Bill and Melinda Gates Foundation, à l'administration norvégienne de santé publique et à la République fédérale d'Allemagne.

Nous remercions tout particulièrement la MAGIC Evidence Ecosystem Foundation pour son appui méthodologique pro bono.

Équipes chargées de la méta-analyse

Nous remercions tout particulièrement l'équipe ayant réalisé la méta-analyse en réseau évolutive de l'Université McMaster

Arnav Agarwal (Université de Toronto [Canada]) ; Thomas Agoritsas (MAGIC ; Hôpitaux universitaires de Genève [Suisse]) ; Jessica J. Bartoszko (Université McMaster [Canada]) ; Romina Brignardello-Petersen (Université McMaster [Canada]) ; Derek K. Chu (Université McMaster [Canada]) ; Rachel Couban (Université McMaster [Canada]) ; Andrea Darzi (Université McMaster [Canada]) ; Tahira Devji (Université McMaster [Canada]) ; Bo Fang (Université médicale de Chongqing [Chine]) ; Carmen Fang (William Osler Health Network [Canada]) ; Signe Agnes Flottorp (Université d'Oslo [Norvège]) ; Farid Foroutan (Université McMaster [Canada]) ; Long Ge (Université de Lanzhou [Chine]) ; Gordon H. Guyatt (Université McMaster [Canada]) ; Mi Ah Han (Université de Chosun [République de Corée]) ; Diane Heels-Ansdell (Université McMaster [Canada]) ; Kimia Honarmand (Université Western [Canada]) ; Liangying Hou (Université de Lanzhou [Chine]) ; Xiaorong Hou (Université médicale de Chongqing [Chine]) ; Quazi Ibrahim (Université McMaster [Canada]) ; Ariel Izcoovich (Servicio de Clinica Médica del Hospital Alemán [Argentine]) ; Elena Kum (Université McMaster [Canada]) ; François Lamontagne (Université de Sherbrooke [Canada]) ; Qin Liu (Université médicale de Chongqing [Chine]) ; Mark Loeb (Université McMaster [Canada]) ; Maura Marcucci (Université McMaster [Canada]) ; Shelley L. McLeod (Sinai Health [Canada]) ; Sharhazad Motaghi (Université McMaster [Canada]) ; Srinivas Murthy (Université de British Columbia [Canada]) ; Reem A. Mustafa (Université McMaster [Canada]) ; John D. Neary (Université McMaster [Canada]) ; Hector Pardo-Hernandez (Institut de recherche biomédicale Sant Pau [Espagne]) ; Anila Qasim (Université McMaster [Canada]) ; Gabriel Rada (Fondation Epistemonikos [Chili]) ; Irbaz Bin Riaz (Mayo Clinic Rochester [États-Unis d'Amérique]) ; Bram Rochweg (Université McMaster [Canada]) ; Behnam Sadeghirad (Université McMaster [Canada]) ; Nigar Sekercioglu (Université McMaster [Canada]) ; Lulu Sheng (Université médicale de Chongqing [Chine]) ; Reed AC Siemieniuk (Université McMaster [Canada]) ; Ashwini Sreekanta (Université McMaster [Canada]) ; Charlotte Switzer (Université McMaster [Canada]) ; Britta Tendal (Université Monash [Australie]) ; Lehana Thabane (Université McMaster [Canada]) ; George Tomlinson (Université de Toronto [Canada]) ; Tari Turner (Université Monash [Australie]) ; Per Olav Vandvik (fondation MAGIC, Université d'Oslo [Norvège]) ; Robin WM Vernooij (Centre médical universitaire d'Utrecht [Pays-Bas]) ; Andrés Viteri-García (Fondation Epistemonikos [Chili]) ; Ying Wang (Université McMaster [Canada]) ; Liang Yao (Université McMaster [Canada]) ; Zhikang Ye (Université McMaster [Canada]) ; Dena Zeraatkar (Université McMaster [Canada]) (1)(2)(3).

Nous remercions tout particulièrement le groupe de travail REACT (Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) de l'OMS pour leur publication : *Association of administration of interleukin-6 antagonists with mortality and other outcomes among hospitalized patients with COVID-19: a prospective meta-analysis (90)*.

Manu Shankar-Hari ; Claire L. Vale ; Peter J. Godolphin ; David Fisher ; Julian PT Higgins ; Francesca Spiga ; Jelena Savovic ; Jayne Tierney ; Nor Arisah Misnan ; Gabriel Baron ; Julie S. Benbenishty ; Lindsay R. Berry ; Niklas Broman ; Alexandre Biasi Cavalcanti ; Roos Colman ; Stefanie L. De Buysier ; Lennie PG Derde ; Pere Domingo ; Sharifah Faridah Syed Omar ; Ana Fernandez-Cruz ; Thijs Feuth ; Felipe Garcia ; Rosario Garcia-Vicuna ; Isidoro Gonzalez-Alvaro ; Anthony C. Gordon ; Richard Haynes ; Olivier Hermine ; Peter W. Horby ; Nora K. Horick ; Kuldeep Kumar ; Bart N. Lambrecht ; Martin J. Landray ; Lorna Leal ; David J. Lederer ; Elizabeth Lorenzi ; Xavier Mariette ; Nicolas Merchant ; Nor Arisah Misnan ; Shalini V. Mohan ; Michael C. Nivens ; Jarmo Oksi ; Jose A. Perez-Molina ; Reuven Pizov ; Raphael Porcher ; Simone Postma ; Reena Rajasuriar ; Athimalaipet V. Ramanan ; Pankti D. Reid ; Abraham Rutgers ; Aranzazu Sancho-Lopez ; Todd B. Seto ; Sumathi Sivapalasingam ; Arvinder Singh Sooin ; Natalie Staplin ; John H. Stone ; Garth W. Strohbehn ; Jonas Sundén-Cullberg ; Julian Torre-Cisneros ; Larry W. Tsai ; Hubert van Hoogstraten ; Tom van Meerten ; Viviane Cordeiro Veiga ; Peter Westerwheel ; Srinivas Murthy ; Janet V. Diaz ; John C. Marshall ; Jonathan A. C. Sterne.

Nous souhaitons remercier Hetero, Dr Reddy's Laboratories et **MSD (connu sous le nom de Merck aux États-Unis et au Canada)** et **Ridgeback Biotherapeutics** de nous avoir communiqué les données en prépublication, qui ont été utilisées pour réaliser la méta-analyse sur laquelle repose cette dernière actualisation en date des orientations évolutives de l'OMS (v9).

Références bibliographiques

1. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al.: Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370: m2980 [Pubmed Revue](#)
2. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Diaz Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al.: Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2021;374 n2231. [Revue](#)
3. Zeraatkar D, Cusano E, Diaz Martinez JP, Qasim A, Mangala S, Kum E, et al.: Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *medRxiv* 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21259867v1>, consulté le 30 juin 2021). [Revue](#)
4. Therapeutics and COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/therapeutics>, consulté le 30 novembre 2021). [Site Web](#)
5. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A, et al.: A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370 m3379 [Pubmed Revue](#)
6. *COVID-19 prise en charge clinique : orientations évolutives*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2 ; <https://www.who.int/fr/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>, consulté le 7 décembre 2021). [Site Web](#)
7. WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>, consulté le 6 juillet 2021). [Site Web](#)
8. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochweg B, Bartoszko J, Askie L, et al.: A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ* 2021;372: n526. [Pubmed Revue](#)
9. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L, et al.: Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2021;373 n949. [Revue Site Web](#)
10. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [base de données en ligne]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://covid19.who.int>, consulté le 4 décembre 2021). [Site Web](#)
11. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [ressource en ligne]. Our World in Data; 2021 (<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, consulté le 4 décembre 2021). [Site Web](#)
12. Naci H, Kesselheim AS, Röttingen JA, Salanti G, Vandvik PO, Cipriani A: Producing and using timely comparative evidence on drugs: lessons from clinical trials for COVID-19. *BMJ* 2020;371: m3869. [Pubmed Revue](#)
13. Maguire BJ, Guerin PJ: A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. *Wellcome Open Res* 2020;5 60. [Pubmed Revue](#)
14. RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *New Eng J Med* 2020;384(8):693-704. [Pubmed Revue](#)
15. WHO SOLIDARITY Trial Consortium: Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. *New Eng J Med* 2021;384: 497-511. [Pubmed Revue](#)
16. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators: Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(14):1317-1329. [Pubmed Revue](#)
17. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group: A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. *New Eng J Med* 2021;384(10):905-914. [Pubmed Revue](#)
18. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al.: Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020;369 m1328 [Pubmed Revue](#)
19. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al.: Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New Eng J Med* 2021;386(6):509-520. [Pubmed Revue](#)
20. Hill A, Ellis L, Wang J, Pepperrell T: Prices versus costs of production for molnupiravir as a COVID-19 treatment. *Research Square* 2022; [Revue Site Web](#)
21. *Détection des antigènes pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/347019>, consulté le 20 février 2022). [Site Web](#)
22. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al.: Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ* 2021;374 n2244. [Pubmed Revue](#)
23. European Medicines Agency: Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf, consulté le 10 février 2022). [Site Web](#)

24. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al.: An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Science translational medicine* 2020;12(541):eabb5883. [Pubmed Revue](#)
25. Tao S, Zandi K, Bassit L, Ong YT, Verma K, Liu P, et al.: Comparison of anti-SARS-CoV-2 activity and intracellular metabolism of remdesivir and its parent nucleoside. *Current research in pharmacology and drug discovery* 2021;2 100045. [Pubmed Revue](#)
26. Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, et al.: Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature structural & molecular biology* 2021;28(9):740-746. [Pubmed Revue](#)
27. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Gotte M: Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *The Journal of biological chemistry* 2021;297(1):100770. [Pubmed Revue](#)
28. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al.: Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2021;65(5):e02428-20. [Pubmed Revue](#)
29. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E, et al.: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clinical and translational science* 2020;13(5):896-906. [Pubmed Revue](#)
30. Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, Feldmann F, Haddock E, Rosenke R, et al.: Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. *Research square* 2020; [Pubmed Revue](#)
31. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK: Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature microbiology* 2021;6(1):11-18. [Pubmed Revue](#)
32. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJF, Zhang X, Do TND, Langendries L, et al.: The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. *EBioMedicine* 2021;72 103595. [Pubmed Revue](#)
33. Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, Maes P, Weynand B, Neyts J: Molnupiravir Inhibits Replication of the Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Hamster Infection Model. *The Journal of infectious diseases* 2021;224(5):749-753. [Pubmed Revue](#)
34. Prince T, Donovan-Banfield I, Goldswain H, Penrice-Randal R, Turtle L, Fletcher T, et al.: Antiviral activity of molnupiravir precursor NHC against Variants of Concern (VOCs) and its therapeutic window in a human lung cell model. *bioRxiv* 2021; [Revue Site Web](#)
35. Vangeel L, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, Andre E, et al.: Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *bioRxiv* 2021; [Revue Site Web](#)
36. Haseltine WA: Supercharging New Viral Variants: The Dangers Of Molnupiravir (Part 1). *Forbes* 2021; [Site Web](#)
37. November 30, 2021: Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/november-30-2021-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-11302021>, consulté le 20 février 2022). [Site Web](#)
38. Fact sheet for healthcare providers – Emergency Use Authorization (EUA) of baricitinib. United States Food and Drug Administration. (<https://www.fda.gov/media/143823/download>, consulté le 4 janvier 2022). [Site Web](#)
39. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al.: Baricitinib plus standard of care for hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: results of a randomised, placebo-controlled trial. *medRxiv* 2021; [Revue Site Web](#)
40. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.: Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New Eng J Med* 2021;384(9):795-807. [Pubmed Revue](#)
41. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.: Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1407-1418. [Pubmed Revue](#)
42. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al.: Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):137-146.e3. [Pubmed Revue](#)
43. Study to assess the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with COVID-19 associated cytokine storm (RUXCOVID). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT04362137. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04362137?view=results>, consulté le 4 janvier 2022). [Site Web](#)
44. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al.: Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *New Eng J Med* 2021;385(5):406-415. [Pubmed Revue](#)
45. Mayence A, Vanden Eynde JJ: Baricitinib: A 2018 Novel FDA-Approved Small Molecule Inhibiting Janus Kinases. *Pharmaceuticals* 2019;12(1):37. [Pubmed Revue](#)

46. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S: JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58(Suppl 1):i43-i54. [Pubmed Revue](#)
47. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ: JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;17(1):78. [Pubmed Revue](#)
48. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al.: Reduced neutralization of SARS-CoV-2 omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies. *medRxiv* 2021; [Revue Site Web](#)
49. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, Ma D, Schmid MA, Agostini ML, et al.: The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2021; [Revue Site Web](#)
50. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group: Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2021;S1473-3099(21):00751-9. [Pubmed Revue](#)
51. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al.: Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *New Eng J Med* 2021;385(21):1941-1950. [Pubmed Revue](#)
52. Sotrovimab pour injection. Dans : *Portail des vaccins et traitements pour la COVID-19*. Ottawa, Santé Canada, 2021 (Monographie de produit ; <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/sotrovimab-pm-fr.pdf>, consulté le 10 décembre 2021). [Site Web](#)
53. United States Food and Drug Administration: Fact sheet for healthcare providers – Emergency Use Authorization (EUA) of sotrovimab. (<https://www.fda.gov/media/149534/download>, consulté le 4 janvier 2022). [Site Web](#)
54. Corti D, Purcell LA, Snell G, Velesler D: Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell* 2021;184(12):3086-3108. [Pubmed Revue](#)
55. Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, Kayongo A, Loryndah NO, Mugenyi L, et al.: Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. *BMJ Open Respir Res* 2021;8(1):e001017. [Pubmed Revue](#)
56. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al.: Early convalescent plasma for high-risk outpatients with COVID-19. *New Eng J Med* 2021; 1951-1960. [Pubmed Revue](#)
57. Libster R, Perez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al.: Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *New Eng J Med* 2021;384(7):610-618. [Revue Site Web](#)
58. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al.: Convalescent plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial (prépublication). *medRxiv* 2020; [Revue Site Web](#)
59. Salman OH, Mohamed HSA: Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. *Egypt J Anaesth* 2020;36(1):264-272. [Revue](#)
60. RECOVERY Collaborative Group: Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10289):2049-2059. [Pubmed Revue](#)
61. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P: Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371 m3939. [Revue Site Web](#)
62. Begin P, Callum J, Jamula E, Cook R, Heddle NM, Tinmouth A, et al.: Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med* 2021; 2012-2024. [Pubmed Revue Site Web](#)
63. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al.: A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *New Eng J Med* 2020;384(7):619-629. [Revue Site Web](#)
64. REMAP-CAP Investigators, Estcourt LJ: Convalescent plasma in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv* 2021; [Revue Site Web](#)
65. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al.: Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 460-470. [Pubmed Revue Site Web](#)
66. Sekine L, Arns B, Fabro BR, Cicolatt MM, Machado RRG, Durigon EL, et al.: Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Respir J* 2021; 2101471. [Pubmed Revue](#)
67. Pouladzadeh M, Safdarian M, Eshghi P, Abolghasemi H, Bavani AG, Sheibani B, et al.: A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19-related cytokine storm. *Intern Emerg Med* 2021;16 1-11. [Pubmed Revue](#)
68. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, D'Rozario R, Sarif J, Lahiri A, et al.: Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. *medRxiv* 2020; [Revue Site Web](#)
69. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al.: Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *Sci Rep* 2021;11(1):9927. [Pubmed Revue](#)

70. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al.: Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2021;12(1):3189. [Pubmed](#) [Revue](#)
71. Casadevall A, Pirofski L-A: The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Investig* 2020;130(4):1545-1548. [Pubmed](#) [Revue](#)
72. Haagmans BL, Noack D, Okba NMA, Li W, Wang C, Bestebroer T, et al.: SARS-CoV-2 neutralizing human antibodies protect against lower respiratory tract disease in a hamster model. *J Infect Dis* 2021;223(12):2020-2028. [Pubmed](#) [Revue](#)
73. Sharma R, Sharma S: Physiology, Blood Volume. Dans : *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021; [Pubmed](#)
74. Lamikanra A, Nguyen D, Simmonds P, Williams S, Bentley EM, Rowe C, et al.: Comparability of six different immunoassays measuring SARS-CoV-2 antibodies with neutralizing antibody levels in convalescent plasma: From utility to prediction. *Transfusion* 2021;61(10):2837-2843. [Pubmed](#) [Revue](#)
75. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al.: A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Investig* 2021;131(13):e150646. [Pubmed](#) [Revue](#)
76. Organisation mondiale de la Santé, *Renforcement des interventions contre le variant Omicron du SARS-CoV-2 : Note technique et actions prioritaires à l'intention des États Membres*. ([https://www.who.int/fr/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/fr/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states), consulté le 7 janvier 2022). [Site Web](#)
77. United States Food and Drug Administration: Emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab). (<https://www.fda.gov/media/145611/download>, consulté le 1^{er} septembre 2021). [Site Web](#)
78. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoore R, et al.: REGEN-COV antibody cocktail clinical outcomes study in COVID-19 outpatients. *medRxiv* (<http://medrxiv.org/content/early/2021/06/06/2021.05.19.21257469.abstract>, consulté le 1^{er} août 2021). [Revue](#) [Site Web](#)
79. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, et al.: Subcutaneous REGEN-COV antibody combination in early SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.14.21258569v1>, consulté le 13 septembre 2021). [Revue](#) [Site Web](#)
80. National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group: Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. *Lancet Infect Dis* 2020;20(12):1390-1400. [Pubmed](#) [Revue](#)
81. Peto T, UK COVID-19 Lateral Flow Oversight Team: COVID-19: Rapid antigen detection for SARS-CoV-2 by lateral flow assay: A national systematic evaluation of sensitivity and specificity for mass-testing. *EClinicalMedicine* 2021;36 100924. [Pubmed](#) [Revue](#)
82. Moshe M, Daunt A, Flower B, Simmons B, Brown JC, Frise R, et al.: SARS-CoV-2 lateral flow assays for possible use in national covid-19 seroprevalence surveys (React 2): diagnostic accuracy study. *BMJ* 2021;372 n423. [Pubmed](#) [Revue](#)
83. RECOVERY Collaborative Group: Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1>, consulté le 1^{er} août 2021). [Revue](#) [Site Web](#)
84. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al.: Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ* 2020;192(32):E901-E906. [Pubmed](#) [Revue](#)
85. Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, et al.: Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science* 2020;369(6506):1010-1014. [Pubmed](#) [Revue](#)
86. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al.: REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* 2020;370(6520):1110-1115. [Pubmed](#) [Revue](#)
87. Ryman JT, Meibohm B: Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6(9):576-588. [Pubmed](#) [Revue](#)
88. Casirivimab et imdevimab pour injection. Dans : *Portail des vaccins et traitements pour la COVID-19*. Ottawa, Santé Canada, 2021 (Monographie ; <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/casirivimab-imdevimab-pm-fr.pdf>, consulté le 10 septembre 2021). [Site Web](#)
89. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group: Anti-interleukin-6 therapies for hospitalized patients with COVID-19: a protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-PMA_protocols-anti-IL-6-2021.1, consulté le 10 juin 2021).
90. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies [REACT] Working Group: Association of administration of interleukin-6 antagonists with mortality and other outcomes among hospitalized patients with COVID-19: a prospective meta-analysis. *JAMA* 2021;326(6):499-518. [Revue](#) [Site Web](#)
91. [RETIRÉ] Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H: Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. *Research Square* 2021; [Revue](#) [Site Web](#)

92. Reardon S: Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. *Nature* 2021;596(7871):173-174. [Pubmed](#) [Revue](#)
93. Kirti R, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, et al.: Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – a double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv* 2021; [Revue Site Web](#)
94. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, et al.: Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. *Research Square* 2021; [Revue Site Web](#)
95. Mohan A, Tiwari P, Suri T, et al.: Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. *Research Square* 2021; [Revue Site Web](#)
96. Lopez-Medina E, Lopez P, Hurtado IC, Davalos DM, Ramirez O, Martinez E, et al.: Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(14):1426-1435. [Revue Site Web](#)
97. Beltran-Gonzalez JL, Gonzalez-Gamez M, Mendoza-Enciso EA, Esparza-Maldonado RJ, Hernandez-Palacios D, Duenas-Campos S, et al.: Efficacy and safety of ivermectin and hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. *medRxiv* 2021; [Revue Site Web](#)
98. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, et al.: Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. *J Med Virol* 2021;93(10):5833-5838. [Revue Site Web](#)
99. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al.: Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):635. [Revue Site Web](#)
100. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al.: GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence – imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1283-1293. [Pubmed](#) [Revue](#)
101. Okumuj N, Demirturk N, Qetinkaya RA, Guner R, Avci IY, Orhan S, et al.: Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 2021;21 411. [Revue](#)
102. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WM: Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single centre, open-label, randomised controlled study. *IMC J Med Sci* 2020;14(2):11-18. [Revue](#)
103. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS: Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv* 2020; [Revue Site Web](#)
104. Chowdhury AT, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Dan G, He S: A comparative study on ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. *EJMO* 2021;5(1):63-70. [Revue](#)
105. Stromectol® (ivermectin). Package insert [en ligne]. Netherlands: MSD BV, 2009 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf, consulté le 20 mars 2021). [Site Web](#)
106. Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG: Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic model to simulate lung exposure in humans following oral administration of ivermectin for COVID-19 drug repurposing. *J Pharm Sci* 2020;109(12):3574-3578. [Pubmed](#) [Revue](#)
107. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, et al.: Prioritization of anti-SARS-Cov-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108(4):775-790. [Pubmed](#) [Revue](#)
108. Pena-Silva R, Duffull SB, Steer AC, Jaramillo-Rincon SX, Gwee A, Zhu X: Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(3):1589-1590. [Pubmed](#) [Revue](#)
109. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, Feige F, Kornobis E, Levallois S, et al.: Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. *EMBO Mol Med* 2021;13(8):e14122. [Revue](#)
110. Parvez MSA, Karim MA, Hasan M, Jaman J, Karim Z, Tahsin T, et al.: Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. *Int J Biol Macromol* 2020;163 1787-1797. [Pubmed](#) [Revue](#)
111. Mody V, Ho J, Wills S, Mawri A, Lawson L, Ebert MCCJC, et al.: Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Commun Biol* 2021;4(1):93. [Pubmed](#) [Revue](#)
112. Arouche TDS, Martins AY, Ramalho TDC, Jdnior RNC, Costa FLP, Filho TSDA, et al.: Molecular docking of azithromycin, ritonavir, lopinavir, oseltamivir, ivermectin and heparin interacting with coronavirus disease 2019 main and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 3C-like proteases. *J Nanosci Nanotechnol* 2021;21(4):2075-2089. [Pubmed](#) [Revue](#)
113. Kalhor H, Sadeghi S, Abolhasani H, Kalhor R, Rahimi H: Repurposing of the approved small molecule drugs in order to inhibit SARS-CoV-2 S protein and human ACE2 interaction through virtual screening approaches. *J Biomol Struct Dyn* 2020; 1-16. [Pubmed](#) [Revue](#)
114. Lehrer S, Rheinstein PH: Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo* 34(5):3023-3026. [Pubmed](#) [Revue](#)
115. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al.: Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008;57(11):524-529. [Pubmed](#) [Revue](#)

116. Ventre E, Rozieres A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, et al.: Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. *Allergy* 2017;72(8):1212-1221. [Pubmed Revue](#)
117. Yan S, Ci X, Chen NA, Chen C, Li X, Chu X, et al.: Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res* 2011;60(6):589-596. [Pubmed Revue](#)
118. Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringer PJ, Galzi JL, Changeux JP, et al.: Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 1998;53(2):283-294. [Pubmed](#)
119. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-1578. [Pubmed Revue](#)
120. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *New Eng J Med* 2020;383: 1813-1826. [Pubmed Revue](#)
121. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al.: Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(11):1048-1057. [Pubmed Revue](#)
122. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, et al.: Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020;370 m2924. [Pubmed Revue](#)
123. COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health; 2020 (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>, consulté le 1^{er} juillet 2021). [Site Web](#)
124. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al.: Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369: m1985. [Pubmed Revue](#)
125. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al.: Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020;192(27):E756-E767. [Pubmed Revue](#)
126. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragnon F, et al.: Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46(9):1411-1420. [Pubmed Revue](#)
127. Organisation mondiale de la Santé, *Questions-réponses : Dexaméthasone et COVID-19*. (<https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-dexamethasone>, consulté le 20 février 2021). [Site Web](#)
128. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Ornsaye E, Woods H, et al.: Comparison of essential medicines lists in 137 countries. *Bull World Health Org* 2019;97(6):394-404. [Pubmed Revue](#)
129. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group: Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-1341. [Pubmed Revue](#)
130. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gomez-Barquero J, Abadía-Otero J, Garca-Ibarbia C, et al.: Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr* 2021;133(7-8):303-311. [Revue](#)
131. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with ARDS caused by COVID-19 (DEXA-COVID19). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04325061. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>, consulté le 31 août 2020). [Site Web](#)
132. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al.: Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-1316. [Pubmed Revue](#)
133. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefeve G, Voiriot G, Badie J, et al.: Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1298-1306. [Pubmed Revue](#)
134. Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure (Steroids-SARI). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04244591. (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591>, consulté le 31 août 2020).
135. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al.: Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020;72(9):e373-e381. [Pubmed Revue](#)
136. Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2008 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>, consulté le 18 février 2021).
137. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlager G, Phillips S, van der Wees P, et al.: Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Int Med* 2012;156(7):525-531. [Pubmed Revue](#)

138. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, Treweek S, Akl EA, Kristiansen A, et al.: Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. *Chest* 2013;144(2):381-389. [Pubmed Revue](#)
139. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-926. [Pubmed Revue](#)
140. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-1051. [Pubmed Revue](#)
141. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al.: GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-394. [Pubmed Revue](#)
142. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al.: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401-406. [Pubmed Revue](#)
143. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al.: GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66(7):726-735. [Pubmed Revue](#)