

# Prises de position COVID-19 - Guide clinique

Comité de pharmacologie – CHU Sainte-Justine

## Avis

Le contenu de ce guide clinique reflète la pratique actuelle au CHU Sainte-Justine. Tous les efforts possibles ont été déployés pour assurer l'exactitude des données présentées et leur conformité aux recommandations et aux pratiques actuelles. Néanmoins, les connaissances évoluent rapidement avec la publication de nouvelles données probantes. Les recommandations peuvent changer avec la disponibilité de nouvelles preuves scientifiques.

Par conséquent, l'emploi des informations contenues dans cet ouvrage demeure la responsabilité professionnelle du médecin et de l'équipe de soins.

**Les auteurs ne peuvent pas être tenus responsables des conséquences de l'utilisation de l'information publiée dans cet ouvrage dans un contexte de soins extérieurs aux unités du CHU Sainte-Justine.** Les recommandations proposées ne doivent en aucun cas remplacer le jugement clinique dans les soins individualisés, en tenant compte des technologies disponibles.

### **PRINCIPALES MODIFICATIONS APPORTÉES À CETTE VERSION DU 21 DÉCEMBRE 2022 (V18)**

#### **Section Stratégie de prise en charge spécifique**

Mise à jour :

- Sous-section : prophylaxie préexposition
- Algorithme résumé du traitement précoce de la COVID-19 en ambulatoire
- Sous-section : anticorps monoclonaux (patients infectés, ambulatoires)
- Algorithme résumé du traitement d'une atteinte aiguë reliée à la COVID-19

## Membres du sous-comité

Julie Autmizguine : Responsable

Isabelle Boucoiran  
Céline Thibault  
Christopher Marquis  
Brigitte Martin  
Marie-Élaine Métras  
Caroline Morin  
Philippe Ovetchkine  
Élaine Pelletier  
Hélène Roy  
Stéphanie Tremblay

Collaborateurs : Jérôme Coulombe, Rochelle Winikoff, Francine Morin, Marie-Paule Morin, Marie-Josée Raboisson, Nagib Dahdah, Raphael Kraus, Jeanne Brochon, Alain Lefevre Utile.

Anciens collaborateurs : Philippe Jouvét, Michèle David, Sylvain Morneau, Jade Hindié, Jean-Marie Leclerc, Catherine Litalien, Sarah Mousseau, Denis Lebel.

## Table des matières

Membres du sous-comité

Objectifs

Tests diagnostiques pour COVID-19

    PCR SARS-CoV-2

    Sérologie IgG COVID-19

Traitements de support

    Conditions associées

        Pneumonie

        Sepsis : antimicrobiens empiriques

    Populations spéciales

        Nouveau-né de mère COVID-19 positive

            Investigation

            Prise en charge

            Suivi

        Femmes enceintes ou en post-partum à l'unité de médecine fœto-maternelle anté et péri-partum

        Femmes enceintes ou en post-partum aux soins intensifs

Stratégies de prise en charge spécifique

    Infection COVID-19 aiguë

        Prophylaxie préexposition (absence d'infection)

            Tixagévimab/cilgavimab (Evusheld<sup>md</sup>) (patient ambulatoire)

        Prophylaxie postexposition (absence d'infection)

        Traitement précoce des patients en ambulatoire (symptômes légers à modérés, échelon 2 ou 3 de l'OMS)

            Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid<sup>md</sup>)

            Anticorps monoclonaux neutralisant le SARS-CoV-2 (patients infectés, ambulatoires)

            Remdésivir (patients ambulatoires)

        Traitement des patients hospitalisés (admis pour COVID-19)

            Thromboprophylaxie

                Héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine)

                Dexaméthasone

                Tocilizumab

                Sarilumab

Baricitinib

Remdésivir (patients hospitalisés)

Anticorps monoclonaux (patients hospitalisés)

Anakinra

Autres

Syndrome d'inflammation multisystémique pédiatrique relié à la COVID-19 (PIMS ou MIS-C)

Définitions

Investigation

Traitement

Traitement spécifique

Traitement de support

Prophylaxie gastrique

Suivi

Myocardite-péricardite post-vaccin à ARNm contre la COVID-19

Épidémiologie

Manifestations cliniques

Investigations

Traitement

Suivi

Références

Autres ressources

Feuilles d'ordonnances pré-imprimées (FOPR)

Quelques sites de documentation

Annexe

## Objectifs

Identifier les stratégies de prise en charge (investigations, mesures thérapeutiques)

- Spécifiques
- Globales

Ce document ne traite **pas** des mesures de prévention des infections tel que le type d'isolement, ni des trajectoires dans l'hôpital. Le tableau résumant les types de chambres, d'isolement et d'équipement de protection individuelle est disponible sur la section réservée aux employés sur le site du CHU Sainte-Justine. <https://www.chusj.org/fr/Professionnels-de-la-sante/covid19/PVI>

## Tests diagnostiques pour COVID-19

### PCR SARS-CoV-2

Ce test est effectué sur écouvillonnage nasopharyngé (patients nécessitant une admission ou une chirurgie dans les 48 heures, patients vus à l'urgence avec symptômes compatibles avec la COVID-19, patients au centre de dépistage de moins de 6 ans) ou sur gargarisme salivaire (professionnels de la santé ou patients au centre de dépistage de 6 ans et plus).

### Sérologie IgG COVID-19

Un test sérologique est disponible. La présence d'IgG contre le SARS-CoV-2 suggère une infection active ou résolue. Les IgG et IgM apparaissent environ 1 semaine après le début des symptômes. On pense que les IgM disparaissent vers la 6<sup>e</sup> semaine après le début de la maladie. Ce test peut être particulièrement utile dans le bilan des complications post-infectieuses de la COVID-19 (Sethuraman 2020). La sérologie actuellement disponible au CHU Sainte-Justine (CHUSJ) ne détecte pas les anticorps qui sont développés suite à la vaccination.

La demande d'un test sérologique doit être approuvée par un infectiologue et est acceptée pour les indications suivantes :

- Syndrome inflammatoire systémique
- Myocardite-péricardite
- Thrombose
- Perniose ou autres manifestations cutanées
- Syndrome neurologique lié au SARS-CoV-2
- Syndrome pulmonaire tardif

## Traitements de support

- Pour la prise en charge des patients avec COVID-19 suspectée ou confirmée présentant un arrêt cardiorespiratoire :  
<https://intranet.chusj.org/INTRANET/files/a1/a1fabacb-4e12-44d0-8bf6-f8885c941f3e.pdf>

## Ventilation

Le document des soins intensifs pédiatriques détaille la procédure d'intubation et la ventilation conformément aux recommandations du Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC 2015), "[Procédure de support ventilatoire et de bronchoscopie](#)".

## Conditions associées

### Pneumonie

(NICE novembre 2021)

Tous les patients avec infection aiguë à COVID-19 et infiltrat pulmonaire ne nécessitent pas d'antibiothérapie systématique. En cas de suspicion de surinfection bactérienne (jugement clinique basé sur des critères cliniques, radiologiques et biologiques), les antibiotiques usuels pour une pneumonie acquise en communauté doivent être administrés.

### Sepsis : antimicrobiens empiriques

Le syndrome d'inflammation multisystémique pédiatrique relié à la COVID-19 (PIMS ou MIS-C) peut se présenter initialement comme un choc septique. Dans la prise en charge initiale, il est donc fréquent de considérer des antibiotiques empiriques dans l'attente des cultures et de préciser le diagnostic.

Les traitements antibiotiques de première intention suivants peuvent être considérés chez un hôte immunocompétent de plus d'un mois de vie, lorsqu'il n'y a pas de foyer infectieux à la présentation initiale.

- Céfotaxime 50 mg/kg/dose (max 2000 mg/dose) IV q6h
- et**
- Cloxacilline 50 mg/kg/dose (max 2000 mg/dose) IV q6h

Ce régime empirique doit être adapté selon la condition médicale sous-jacente (immunosupprimé), les points d'appel infectieux et l'âge (ex. : nouveau-né).

## Populations spéciales

Toutes les spécificités relatives aux populations pédiatriques spéciales ne sont pas abordées dans ce guide. Tout guide clinique spécifique à une population pédiatrique du CHU Sainte-Justine doit être envoyé et revu par le sous-comité COVID du comité de pharmacologie, afin de s'assurer de l'harmonisation avec ce guide plus général. Nous mettrons les liens vers les guides de population spéciales lorsque disponibles.

### Nouveau-né de mère COVID-19 positive

Le risque de transmission verticale (infection congénitale) de la mère au bébé est faible mais reste possible en théorie. Le risque de transmission postnatale (intrapartum ou post-partum) est estimé à 1-5%. Le nouveau-né est généralement peu symptomatique. Par conséquent, un bébé né à

terme dont la condition clinique le permet peut rester dans la chambre de sa mère COVID-19 positive.

### Investigation

Suspicion de COVID-19 congénitale : demander une consultation en maladies infectieuses.

Évaluation de COVID-19 postnatale : se référer à l'algorithme de la prise en charge du nouveau-né au plateau mère-enfant/gynécologie.

### Prise en charge

Un protocole séparé de prise en charge du nouveau-né à l'unité néonatale au CHU Sainte-Justine est disponible dans l'intranet.

<https://intranet.chusj.org/INTRANET/files/44/44711b45-ca5b-43cc-80d6-0e7b135b53c8.pdf>

### Suivi

Les recommandations sur le suivi de l'enfant résumées ci-dessous proviennent du protocole séparé de prise en charge d'un nouveau-né né de mère avec diagnostic de COVID-19 qui s'applique 10 jours avant l'accouchement jusqu'à 2 jours après :

- Écouvillon oro/nasopharyngé ou nasopharyngé pour la détection du SARS-CoV-2 par TAAN entre 24 et 48 heures après la naissance. À faire également à 2 heures de vie si le nouveau-né est symptomatique et entre le 5<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour de vie s'il est toujours hospitalisé.
- Suivi médical recommandé entre le 5<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour de vie pour un nouveau-né dont le TAAN SARS-CoV-2 est positif OU né d'une mère avec une maladie sévère liée à la COVID-19 au moment de l'accouchement ou en post-partum.
- Isolement à la maison pour un mois.

Les nouveau-nés sont généralement peu symptomatiques. En se basant sur la littérature et les quelques cas de maladie sévère rapportés au Québec, les signes et symptômes suivants peuvent évoquer une infection causée par le SARS-CoV-2 : hypo/hyperthermie, atteinte de l'état général, léthargie, symptômes d'IVRS (congestion nasale, toux), détresse respiratoire (tachypnée, stridor, cyanose), signes de souffrance ou d'intolérance digestive (vomissements, diarrhée, difficultés aux boires, ballonnement abdominal) et convulsions (Panetta 2020).

### Femmes enceintes ou en post-partum à l'unité de médecine fœto-maternelle anté et péri-partum

Un protocole séparé de prise en charge d'une femme enceinte de statut COVID-19 inconnu ou positif à l'UMFMAPP au CHU Sainte-Justine est disponible dans l'intranet.

<https://intranet.chusj.org/INTRANET/files/58/583e944b-f58e-4043-8f87-b0a2900f2a26.pdf>

### Femmes enceintes ou en post-partum aux soins intensifs

Un protocole séparé de prise en charge d'une femme enceinte atteinte de la COVID-19 aux soins intensifs pédiatriques au CHU Sainte-Justine est disponible.

<https://www.chusj.org/CORPO/files/d9/d904652e-82b9-477e-9379-c7820116fe45.pdf>

Une feuille d'ordonnances pré-rédigée détaillant les traitements spécifiques de la COVID-19 pour les patientes hospitalisées est disponible. Utiliser la [FOPRI-2000-Obstétrique-gynécologie-Hospitalisation pour la COVID-19](#).

## Stratégies de prise en charge spécifique

### Infection COVID-19 aiguë

La stratégie de prise en charge décrite ci-dessous varie selon le risque de complications reliées à la COVID-19 (tableau 1), ainsi que la sévérité de l'atteinte clinique. L'atteinte clinique peut être catégorisée selon l'échelle de l'OMS (tableau 2)

**Tableau 1. Facteurs de risque de complications reliés à la COVID-19**

(Farrar 2022; Woodruff 2022)

	<b>Facteurs de risque d'hospitalisation et de mortalité liés à la COVID-19</b>
<b>Facteurs de risque en pédiatrie</b>	Maladie pulmonaire chronique sévère (incluant bronchodysplasie, asthme modéré à sévère non contrôlé) Anomalie des voies aériennes Maladie neurodéveloppementale (incluant syndromes génétiques ou métaboliques, encéphalopathie chronique) Maladie cardiovasculaire chronique sévère Dépendance à des technologies (trachéostomie, nutrition parentérale ou oxygène à domicile, hémodialyse) Obésité ≥ 97 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe OU IMC ≥ 35
<b>Facteurs de risque adulte non liés à l'immunosuppression</b>	Hémoglobinopathie Insuffisance rénale chronique avec Clcr < 60 mL/min ou hémodialyse Insuffisance hépatique chronique Diabète non contrôlé Grossesse (âge gestationnel ≥ 14 semaines) IMC ≥ 35 Hypertension artérielle non contrôlée Maladie cardiovasculaire athérosclérotique Insuffisance cardiaque (NYHA II à IV) Maladie pulmonaire chronique (ex. : MPOC, asthme modéré à sévère) Âge > 60 ans (le plus important)
<b>Immunosuppression sévère<sup>1</sup></b>	Transplantation d'organe solide avec ≥ 2 immunosuppresseurs Traitement par récepteurs d'antigènes chimériques (CAR-T) <sup>2</sup> Greffe de cellules souches hématopoïétiques <sup>3</sup> Déficit immunitaire primaire sous IgG non spécifiques <sup>4</sup> Thérapie anti-cellule B <sup>5</sup> VIH non traité de stade ≥ 3 ou personne atteinte SIDA (CD4 < 200) Traitement actif d'une tumeur solide ou d'un cancer hématologique jugé immunosuppresseur Agent alkylant pour une maladie rhumatologique <sup>6</sup> Corticostéroïde à forte dose > 3 semaines <sup>7</sup>

<sup>1</sup> Excluant les immunosuppressions suivantes :

Immunomodulateurs (ex.: hydroxychloroquine)

Biothérapie dirigée contre un médiateur spécifique de l'inflammation ou son récepteur (ex. : TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-17/23, intégrines)

- Inhibiteurs des janus kinases (JAK) en monothérapie
- Corticothérapie considérée comme non immunosuppressive
- Antimétabolites en monothérapie (ex.: méthotrexate)
- Combinaison d'immunosuppresseurs de la catégorie non sévère
- <sup>2</sup> Traitement par CAR-T (ex.: tisagenlecleucel)
- <sup>3</sup> Jusqu'à la reconstitution immunitaire complète
- <sup>4</sup> À discuter avec l'équipe d'immunologie
- <sup>5</sup> Anticorps monoclonaux ciblant les CD19, CD20, CD22, CD30 et BAFF (ex.: ocrélizumab, rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, obinutuzumab, blinatumomab, daratumumab, basiliximab, brentuximab, belimumab, globulines antithymocytaires)
- <sup>6</sup> Ex.: cyclophosphamide
- <sup>7</sup> Équivalent à une dose de prednisone > 2 mg/kg/jour ou 20 mg/jour

**Tableau 2. Échelle ordinale de progression clinique de l'OMS**

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

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

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

Acronyme et symboles : pO<sub>2</sub> : pression partielle en oxygène; FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée en oxygène; SpO<sub>2</sub> : saturation pulsée en oxygène; ECMO : oxygénation extracorporelle par membrane

Tiré de [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Fiche\\_Ac\\_neutralisants\\_FR\\_VF.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Fiche_Ac_neutralisants_FR_VF.pdf)

Prophylaxie préexposition (absence d'infection)

De façon exceptionnelle, certains individus présentent une contre-indication à la vaccination (ex. : allergie confirmée et échec ou contre-indication à la désensibilisation, antécédent de myocardite liée au vaccin à ARNm), ou risquent de ne pas répondre adéquatement au vaccin à cause d'une immunosuppression sévère. Les meilleures stratégies demeurent la vaccination (lorsque possible) et l'utilisation des mesures de protection individuelle.

*Tixagévimab/cilgavimab (Evusheld<sup>md</sup>) (patient ambulatoire)*

[\(INSPQ décembre 2022; INESSS décembre 2022\)](#)

Le tixagévimab/cilgavimab est une combinaison d'anticorps monoclonaux recombinants de type IgG1 dirigés contre la protéine de spicule du SARS-CoV-2.

L'efficacité et l'innocuité de l'administration d'une dose unique de tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition ont été évaluées dans l'étude PROVENT (Levin 2022), conduite en 2020-2021. À la suite de cette étude, le tixagévimab/cilgavimab a été recommandé par l'INESSS en octobre 2022 pour la prophylaxie préexposition chez certains patients présentant une

immunosuppression sévère ou une vaccination incomplète et des facteurs de risque élevé de complications.

L'étude PROVENT a été conduite avant l'apparition du variant Omicron. Le contexte épidémiologique actuel est différent de celui qui prévalait au moment de cette étude. En date du 16 décembre 2022, l'INESSS ne recommande plus l'utilisation d'une prophylaxie préexposition avec le tixagévimab/cilgavimab. Cette décision est basée sur la prévalence des variants résistants à cette combinaison d'anticorps.

**Au CHU Sainte-Justine, nous ne recommandons pas** le tixagévimab/cilgavimab (Evusheld<sup>md</sup>) en prophylaxie préexposition.

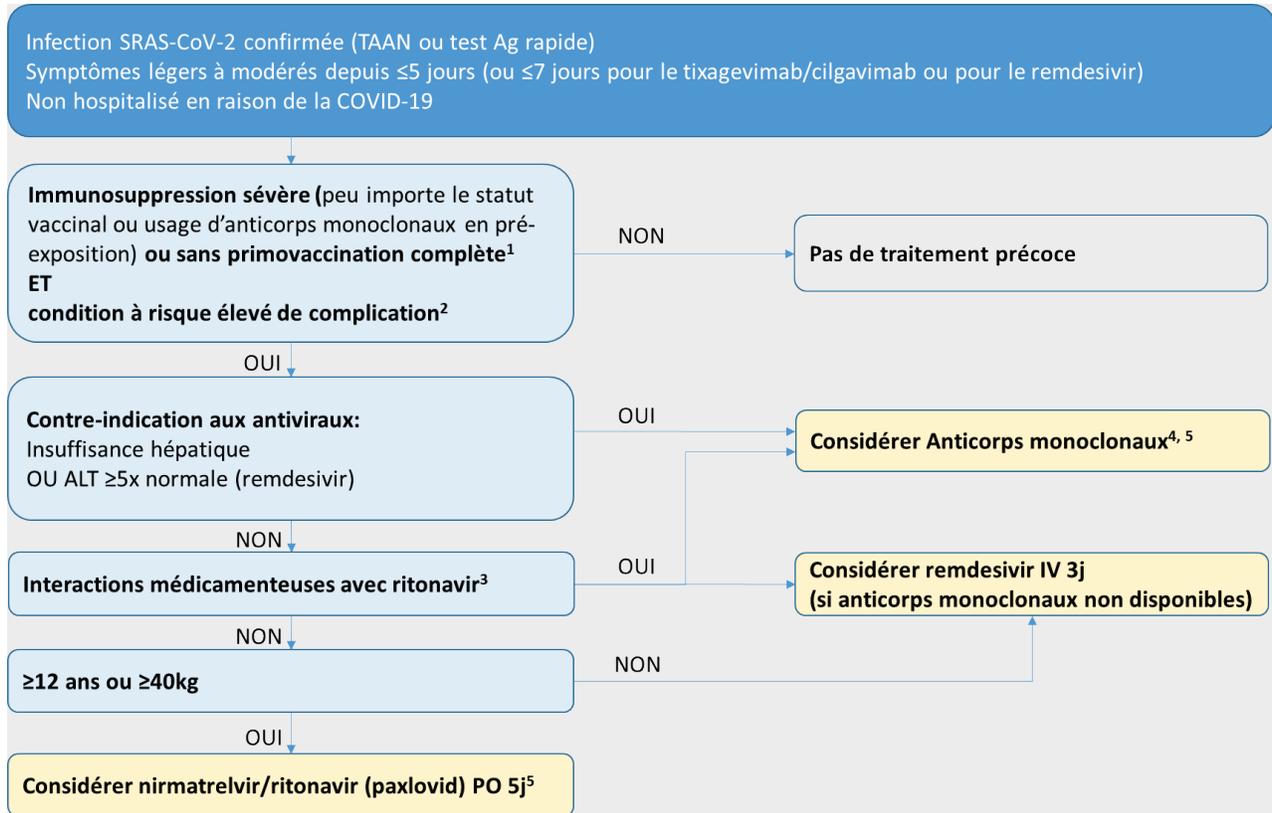
Prophylaxie postexposition (absence d'infection)

Jusqu'à maintenant, au Canada, aucun agent n'est approuvé pour le traitement d'un hôte non infecté par le SARS-CoV-2 suite à un contact étroit avec un cas de COVID-19.

Traitement précoce des patients en ambulatoire (symptômes légers à modérés, échelon 2 ou 3 de l'OMS)

La majorité des patients avec ou sans condition médicale ne nécessitent pas de traitement précoce en cas de COVID-19 aiguë. **Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons**, un traitement précoce chez certains patients à risque exceptionnellement élevé de complications selon l'algorithme suivant :

**Figure 1. Algorithme résumé du traitement précoce de la COVID-19 en ambulatoire**



<sup>1</sup> Primovaccination complète correspond à un schéma vaccinal complet avec la 2<sup>e</sup> dose depuis ≥ 7 jours (primovaccination) OU 1 dose de vaccin de Johnson & Johnson depuis ≥ 14 jours (primovaccination). Consolidation périodique selon le Protocole d'immunisation du Québec : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/covid-19-vaccin-a-arn-messenger-contre-la-covid-19/#calendrier-mod-pb-covid>

<sup>2</sup> Accumulation de plusieurs facteurs de risque (≥ 2 facteurs de risque, voir tableau 1)

<sup>3</sup> Vérifier les interactions. Les liens suivants peuvent être consultés : <https://www.guidetherapeutiquevih.com/>; <https://www.covid19-druginteractions.org/>; Micromedex

<sup>4</sup> Anticorps monoclonaux : Dépendamment du variant circulant ([INSPQ décembre 2022](#); [INESSS décembre 2022](#)), on peut considérer le tixagévimab/cilgavimab (BA.4 et BA.5) ou le sotrovimab (BA.4.6; BA.4.7; BA.5.9; BA.2.75; BQ.1; BQ.1.1 et BF.7).

<sup>5</sup> Malgré l'absence de données cliniques, un traitement combinant un anticorps neutralisant et un antiviral pourrait être envisagé au cas par cas, si le traitement est jugé cliniquement pertinent, après discussion avec deux infectiologues et un pharmacien.

#### *Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid<sup>md</sup>)*

([INESSS octobre 2022](#); [INESSS novembre 2022](#); [INESSS décembre 2022](#); Hammond 2022)

L'étude EPIC-HR (Hammond 2022) a démontré une diminution des hospitalisations liées à la COVID-19 chez les patients non hospitalisés, à risque élevé et infectés (échelons 2 ou 3 de l'OMS) depuis 5 jours ou moins. Les patients immunosupprimés sont peu représentés dans EPIC-HR, comme dans les études de traitement précoce avec le remdesivir ou les anticorps monoclonaux. De plus, aucune femme enceinte ou patient de moins de 18 ans n'y ont été inclus. La monographie canadienne ne recommande pas son usage dans ces populations par manque de données cliniques.

L'INESSS a mis à jour sa position à l'automne 2022 et recommande le nirmatrelvir/ritonavir en première intention du traitement précoce chez la plupart des patients avec facteurs de risque de complications de la COVID-19 à moins de contre-indications. L'outil d'aide à la décision de

l'INESSS détaille l'[algorithme](#) du traitement précoce pour les patients à risque élevé ainsi que la [position détaillée](#) sur le nirmatrelvir/ritonavir. Basé sur les données théoriques de pharmacocinétique et pharmacodynamie, l'usage du nirmatrelvir/ritonavir a été approuvé, au cas par cas, pour les enfants âgés d'au moins 12 ans ou pesant au moins 40 kg.

Il n'existe aucun rapport de cas sur l'utilisation du nirmatrelvir/ritonavir chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Considérant que l'usage chez les enfants âgés de 12 à 18 ans est établi à partir de l'extrapolation des données adultes et l'absence de forme pharmaceutique adaptée à la pédiatrie, l'INESSS ne recommande pas ce traitement pour les enfants âgés de moins de 12 ans.

Les interactions médicamenteuses avec le ritonavir, notamment au CYP450 3A4, sont nombreuses et certaines constituent une contre-indication au traitement. En cas de doute, consulter le pharmacien.

Les données d'exposition au nirmatrelvir sont limitées chez les femmes enceintes : <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Centre-IMAGe/Capsule-d-information?faq=7591>

**Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** le nirmatrelvir/ritonavir exceptionnellement, pour le traitement précoce de patients avec COVID-19 confirmée (PCR ou test antigénique rapide), présentant des symptômes légers à modérés depuis 5 jours ou moins (échelon 2 ou 3 OMS), non vaccinés adéquatement ou avec immunosuppression sévère :

- Patients âgés d'au moins 12 ans ou pesant au moins 40 kg, si risque de complications exceptionnellement élevé (accumulation de facteurs de risque, voir tableau 1).
- Femmes enceintes qui correspondent aux critères de l'INESSS pour la population générale, lors des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse. Pour le 1<sup>er</sup> trimestre, l'évaluation doit se faire au cas par cas (<https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Centre-IMAGe/Capsule-d-information?faq=7591>).

### Posologie

Nirmatrelvir 300 mg + ritonavir 100 mg PO BID x 5 jours

Insuffisance rénale modérée (Clcr entre 30 et 60 mL/min) :

Nirmatrelvir 150 mg + ritonavir 100 mg PO BID x 5 jours

Insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min) :

Nirmatrelvir 300 mg PO DIE au jour 1, puis 150 mg PO DIE x 4 jours + ritonavir 100 mg PO DIE x 5 jours

Insuffisance rénale terminale (hémodialyse) et ≥ 40 kg :

Nirmatrelvir 300 mg PO DIE au jour 1, puis 150 mg PO DIE x 4 jours + ritonavir 100 mg PO DIE x 5 jours

Les jours de dialyse, administrer le traitement après la dialyse.

Insuffisance rénale terminale (hémodialyse) et < 40 kg (excluant les enfants de moins de 12 ans) :  
Nirmatrelvir 150 mg PO DIE aux jours 1,3 et 5 + ritonavir 100 mg PO DIE aux jours 1,3 et 5  
Les jours de dialyse, administrer le traitement après la dialyse.

À noter que les posologies lors d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance rénale terminale (hémodialyse) sont celles recommandées dans l'outil de l'INESSS (INESSS octobre 2022); elles ne font pas partie des recommandations du fabricant au moment de la publication de ce guide.

Pour faciliter la prise en charge ambulatoire à la pharmacie d'officine, il est recommandé de prescrire sur **l'ordonnance individuelle pré-imprimée suggérée par l'INESSS** :

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/INESSS\\_OIPI\\_Paxlovid\\_sans\\_logo\\_VF.docx](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/INESSS_OIPI_Paxlovid_sans_logo_VF.docx)

### Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)
- Antécédents de réactions graves d'hypersensibilité (nécrolyse toxique épidermique ou syndrome de Stevens Johnson) à l'un des ingrédients de la formulation
- Interactions médicamenteuses

Aucun bilan systématique n'est recommandé. En cas de suspicion clinique d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, une mesure sanguine de créatinine, ALT, bilirubine totale et directe, INR et albumine peut être effectuée pour s'assurer de l'absence de contre-indications.

### Précautions

- Insuffisance rénale sévère
- Hémodialyse

### Effets indésirables

- Dysgueusie
- Diarrhée
- Hypertension
- Myalgie
- À noter : seules la dysgueusie et la diarrhée étaient rapportées avec une fréquence statistiquement plus significative qu'avec le placebo

*Anticorps monoclonaux neutralisant le SARS-CoV-2 (patients infectés, ambulatoires)*

[\(INESSS octobre 2022; Gupta 2022; Montgomery 2022\)](#)

Les anticorps monoclonaux neutralisants sont dirigés contre la protéine S du SARS-CoV-2 et ont le potentiel de bloquer l'entrée du virus dans la cellule hôte et de réduire les complications et les hospitalisations liées à la COVID-19. Au Canada, le sotrovimab et le tixagévimab/cilgavimab sont disponibles. Les essais cliniques réalisés chez des adultes non vaccinés, avec facteurs de risque et avec COVID-19 légère à modérée (patients non hospitalisés, échelons 2 et 3 de l'OMS) ont révélé qu'un traitement avec anticorps monoclonaux jusqu'à 5 jours (sotrovimab) et 7 jours (tixagévimab/cilgavimab) après le début des symptômes réduisait le risque d'hospitalisations (Gupta 2022; Montgomery 2022). Ces essais cliniques (COMET-ICE et TACKLE) ont été réalisés

chez une population adulte non vaccinée, sans antécédent documenté d'infection au SARS-CoV-2, et infectée avec le virus original ou d'autres variants qu'Omicron. Depuis la réalisation des essais cliniques, le contexte épidémiologique, la circulation des variants et le statut vaccinal de la population ont évolué. Ainsi, les populations étudiées dans les essais cliniques diffèrent de celles qui pourraient bénéficier des anticorps neutralisants en situation réelle.

Les anticorps monoclonaux actuels ont une activité neutralisante diminuée contre les variants circulants BA.4 et BA.5. Il y a également une perte possible de l'activité inhibitrice du tixagévimab/cilgavimab contre BA.4.6, BA.4.7, BA.5.9, BA.2.75, BF.7, B.Q.1 et B.Q.1.1 ([INSPQ décembre 2022](#); [INESSS octobre 2022](#)).

### Femmes enceintes

Pour une discussion sur l'innocuité du traitement durant la grossesse et l'allaitement, consulter le site web du centre IMAGE : <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Centre-IMAGE/Capsule-d-information?faq=7591>.

### Position de l'INESSS

L'INESSS recommande d'envisager le tixagévimab/cilgavimab ou le sotrovimab comme option du traitement précoce chez les patients **non hospitalisés** ( $\geq 12$  ans;  $\geq 40$  kg), sans primovaccination complète ou avec immunosuppression sévère, avec facteurs de risque élevé et ayant des symptômes légers à modérés (échelons 2 ou 3 de l'OMS) depuis  $\leq 5$  jours pour le sotrovimab et depuis  $\leq 7$  jours pour le tixagévimab/cilgavimab, selon les variants prédominants en circulation.

Les anticorps monoclonaux ne sont pas recommandés en première intention, mais plutôt en deuxième intention lorsque le nirmatrelvir/ritonavir ne peut pas être administré pour des raisons de coûts, de modalités d'usage ou de ressources nécessaires à son administration (voir [algorithme](#)). Malgré l'absence de données cliniques, un traitement combinant un anticorps neutralisant et un antiviral pourrait être envisagé au cas par cas sur décision du comité de convenance, si le traitement est jugé cliniquement pertinent.

**Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** de considérer un anticorps monoclonal (tixagévimab/cilgavimab ou sotrovimab), dépendamment du variant circulant chez les patients âgés d'au moins 12 ans ou pesant au moins 40 kg présentant des symptômes légers à modérés (échelon 2 ou 3 OMS) depuis  $\leq 5$  jours (sotrovimab) ou  $\leq 7$  jours (tixagévimab/cilgavimab), incluant les femmes enceintes ayant des facteurs de risque élevé qui ne peuvent pas recevoir le nirmatrelvir/ritonavir (voir figure 1). Dans les cas très exceptionnels des patients âgés de moins de 12 ans avec accumulation de facteurs de risque élevé, nous recommandons une évaluation au cas par cas par deux infectiologues et un pharmacien pour déterminer si le traitement est jugé cliniquement pertinent.

### Posologie

La littérature ne rapporte pas de dose de tixagévimab/cilgavimab pour les patients de moins de 18 ans. Toutefois, l'INESSS recommande l'utilisation de la dose adulte chez les patients de plus de 12 ans et de plus de 40 kg. Chez les patients d'âge et de poids inférieurs, les doses ci-dessous pourraient être envisagées selon des modalités qui tiennent compte des données

pharmacocinétiques, des poids ou des surfaces corporelles ainsi que de la balance entre l'innocuité et l'efficacité.

Adultes ou adolescents âgés d'au moins 12 ans ou pesant au moins 40 kg :

- Sotrovimab 1000 mg intraveineux pour une dose unique

OU

- Tixagévimab 300 mg et cilgavimab 300 mg intramusculaire pour une dose unique.

Chaque boîte d'Evusheld<sup>md</sup> contient une fiole de 150 mg (1,5 mL) de tixagévimab et une fiole de 150 mg (1,5 mL) de cilgavimab.

Administrer la dose de 300 mg de tixagévimab (3 mL) et la dose de 300 mg de cilgavimab (3 mL) en **2 injections distinctes** de préférence dans chacun des muscles fessiers, sinon des muscles vastes externes.

Enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg :

- Sotrovimab

- < 5 kg : 150 mg IV
- 5 - 9 kg : 250 mg IV
- 10 - 14 kg : 375 mg IV
- 15 - 24 kg : 500 mg IV
- 25 - 39 kg : 750 mg IV

- Tixagévimab/cilgavimab

- < 5 kg : 100 mg (soit 50 mg de tixagévimab et 50 mg de cilgavimab) IM
- 5 - 9 kg : 150 mg (soit 75 mg de tixagévimab et 75 mg de cilgavimab) IM
- 10 - 14 kg : 200 mg (soit 100 mg de tixagévimab et 100 mg de cilgavimab) IM
- 15 - 24 kg : 300 mg (soit 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) IM
- 25 - 39 kg : 450 mg (soit 225 mg de tixagévimab et 225 mg de cilgavimab) IM

Le tixagévimab/cilgavimab peut exceptionnellement être donné par la voie intraveineuse. Diluer la fiole de tixagévimab dans un sac de 100 mL de NaCl 0,9% et la fiole de cilgavimab dans un autre sac de 100 mL de NaCl 0,9%. Administrer les deux sacs en Y en une heure.

### Précautions

Personne à haut risque d'événements cardiovasculaires ou thromboemboliques.

### Effets indésirables

Hypersensibilité : il est recommandé de surveiller l'apparition de réaction d'hypersensibilité pendant 30 minutes après l'injection intramusculaire après l'injection.

*Remdésivir (patients ambulatoires)*

(INESSS avril 2022; Gottlieb 2021)

L'étude randomisée contrôlée PINETREE (Gottlieb 2021) effectuée chez les adultes non hospitalisés ayant des facteurs de risque élevé (âge, hypertension et diabète), infectés et présentant des symptômes légers à modérés (échelons 2 ou 3 de l'OMS), a démontré une diminution des hospitalisations dues à la COVID-19 lorsque le traitement était débuté 7 jours ou

moins après l'apparition des symptômes. Les patients immunosupprimés et les enfants de moins de 18 ans étaient peu représentés parmi les patients à l'étude. De plus, les femmes enceintes n'étaient pas incluses. La monographie canadienne a été révisée en avril 2022. Comme avec le nirmatrelvir/ritonavir et le sotrovimab, l'approbation de l'usage chez les enfants âgés d'au moins 12 ans ou pesant au moins 40 kg est basée sur une extrapolation des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les adultes. L'usage chez les femmes enceintes n'est pas officiellement recommandé par le fabricant.

À la fin du mois d'avril 2022, la FDA a annoncé qu'elle reconnaissait l'usage du remdésivir pour les indications du traitement précoce des patients ambulatoires et du traitement aigu des patients hospitalisés pouvait être étendu aux enfants âgés d'au moins un mois de vie et pesant au moins 3 kg. Cette position se base sur les données d'une étude ouverte non publiée de la compagnie pharmaceutique chez 53 enfants âgés de moins de 12 ans. Comme il s'agit de données préliminaires, les doses pédiatriques ne sont pas clairement établies ni validées. L'utilisation du remdésivir chez les enfants âgés de moins de 12 ans doit être considérée avec prudence.

### Position de l'INESSS

L'INESSS a mis à jour sa position en avril 2022 et recommande le remdésivir administré en ambulatoire pendant 3 jours, comme option du traitement précoce chez les patients non hospitalisés, âgés d'au moins 12 ans ou pesant au moins 40 kg, ayant des symptômes légers à modérés depuis 7 jours ou moins (échelons 2 ou 3 de l'OMS) et ayant des facteurs de risque élevé.

Le remdésivir est recommandé en deuxième intention lorsque le nirmatrelvir/ritonavir ne peut pas être administré. L'INESSS recommande d'envisager le remdésivir lorsque le nirmatrelvir/ritonavir ne peut pas être administré et lorsque les anticorps monoclonaux ne sont pas indiqués (voir [algorithme](#)).

**Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** de considérer le remdésivir de façon exceptionnelle, chez les patients âgés d'au moins 12 ans ou pesant au moins 40 kg présentant des symptômes légers à modérés depuis  $\leq 7$  jours (échelon 2 ou 3 OMS), incluant les femmes enceintes aux deuxième et troisième trimestres, ayant des facteurs de risque élevé qui ne peuvent pas recevoir le nirmatrelvir/ritonavir. Chez les femmes enceintes au premier trimestre, l'utilisation devrait être envisagée au cas par cas. Dans les cas exceptionnels de patients âgés de moins de 12 ans ou pesant de moins de 40 kg, avec accumulation de facteurs de risque élevé pour lesquels un traitement précoce est souhaité (figure 1), le remdésivir peut être considéré au cas par cas. La décision de choisir le remdésivir doit inclure une évaluation de la capacité et de l'acceptation du patient de se présenter en ambulatoire pendant 3 jours consécutifs pour recevoir les doses.

### Posologie

Adultes ou adolescents âgés d'au moins 12 ans ou pesant au moins 40 kg :

- Remdésivir 200 mg IV sur 30 minutes au jour 1 puis 100 mg IV sur 30 minutes aux jours 2 et 3.

Enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg :

- 3 à 40 kg : Remdésivir 5 mg/kg IV sur 30 minutes au jour 1 puis 2,5 mg/kg IV sur 30 minutes aux jours 2 et 3.

Diluer la dose pour obtenir une concentration de 1,25 mg/mL dans NaCl 0,9%

#### Contre-indications

- Antécédent d'allergie au remdésivir ou aux ingrédients de sa formulation
- ALT  $\geq$  à 5 fois la limite supérieure de la normale

#### Suivi

ALT et créatinine avant de débuter le traitement puis selon l'évolution clinique

Aucun bilan systématique n'est recommandé. En cas de suspicion clinique d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, une mesure sanguine de créatinine, ALT, bilirubine totale et directe, PAL et INR peuvent être prescrites respectivement pour s'assurer de l'absence de contre-indications.

#### Effets indésirables

- Effets indésirables liés à la perfusion (ex. : nausées, vomissements, hypotension, tachycardie)
- Élévation de l'ALT
- Effets cardiovasculaires (bradycardie sinusale, hypotension, arrêt cardiaque)
- Atteintes rénales aiguës. Il faut éviter la combinaison avec d'autres médicaments néphrotoxiques
- Élévation du temps de prothrombine
- Rash, extravasation

#### Interactions

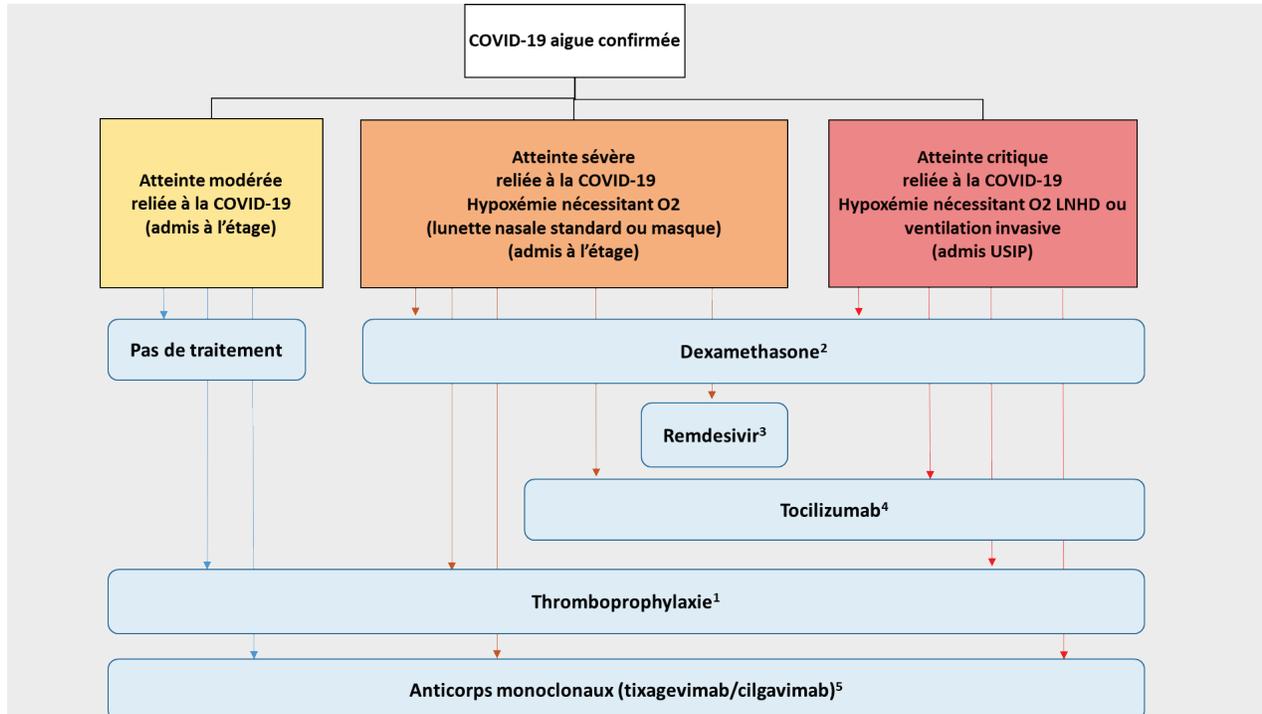
- Principalement et rapidement excrété dans l'urine et dans les fèces, ce qui limite ses interactions avec les cytochromes P450
- Aucune étude portant sur l'humain n'a analysé les interactions entre le remdésivir et d'autres médicaments

Pour une discussion sur l'innocuité du traitement durant la grossesse et l'allaitement, consulter le site web du centre IMAGE : <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Centre-IMAGE/Capsule-d-information?faq=7591>

Traitement des patients hospitalisés (admis pour COVID-19)

La majorité des patients présentent une atteinte légère à modérée et ne nécessitent pas de traitement pour la COVID-19 aiguë. **Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** un traitement chez certains patients avec une atteinte sévère ou critique selon l'algorithme suivant :

**Figure 2. Algorithme résumé du traitement d'une atteinte aiguë reliée à la COVID-19**



Pour les doses, voir les sections spécifiques de chaque médicament.

<sup>1</sup> Voir section Thromboprophylaxie.

<sup>2</sup> Dose de dexaméthasone : 0,15 mg/kg/dose die (max 6 mg). L'utilisation d'une dose augmentée de dexaméthasone (0,6 mg/kg/dose, max 20 mg) à considérer si patient avec SDRA modéré (ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 ou index d'oxygénation ≥ 8).

<sup>3</sup> A considérer seulement chez les patients à l'échelon 5 de l'OMS (tableau 2) ayant besoin d'oxygène par lunettes nasales ou masque, et à haut risque de complications (tableau 1), en particulier si les symptômes ont débuté 7 jours ou moins.

<sup>4</sup> Voir section Tocilizumab. Uniquement en présence d'inflammation systémique (CRP > 75 mg/L).

<sup>5</sup> À considérer exceptionnellement chez les patients à haut risque de complications (tableau 1), en particulier si les symptômes ont débuté depuis 12 jours ou moins, et selon les variants circulants.

### Thromboprophylaxie

Un état prothrombotique avec dysfonction endothéliale est rapporté avec une prévalence plus grande lors d'infection à la COVID-19 que pour d'autres infections aiguës (Iba 2020). Une prophylaxie avec héparine de bas poids moléculaire a été associée à une meilleure survie chez des adultes avec COVID-19 sévère ou critique. Un niveau élevé de D-dimères n'est peut-être pas un prédicteur fiable de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire chez cette population, mais plutôt un marqueur de mauvais pronostic (Tang 2020; Thachil 2020).

Pour les patients atteints de la COVID-19, les choix thérapeutiques sont une thromboprophylaxie standard, une thromboprophylaxie intermédiaire et une anticoagulation thérapeutique (Stattin 2020).

Concernant les adultes sous oxygénothérapie à haut débit ou ventilés, aux soins intensifs :

Plusieurs études (REMAP-CAP, ACTIV-4a et ATTACC, INSPIRATION 2021) ont évalué les différents régimes posologiques. Elles n'ont pas permis de conclure à la supériorité de la thromboprophylaxie standard ou intermédiaire. Par contre, elles ont conclu à la futilité de

l'anticoagulation thérapeutique généralisée à tous les patients et à l'augmentation possible du risque de saignement. Basé sur ces évidences, l'INESSS ne recommande pas l'anticoagulation thérapeutique pour les patients sous oxygénothérapie à haut débit ou ventilés et hospitalisés aux soins intensifs (INESSS 14 septembre 2021). L'INESSS ne fait pas de distinction entre la thromboprophylaxie standard et intermédiaire dans sa position.

Concernant les adultes atteints de COVID-19 hospitalisés à l'étage mais sans oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie standard :

Les études REMAP-CAP, ACTIV-4a et ATTACC, ainsi que HEP-COVID ont comparé la thromboprophylaxie standard ou intermédiaire à une anticoagulation thérapeutique. Ces études ont démontré le bénéfice d'une anticoagulation thérapeutique chez cette population, avec des bénéfices marginaux sur la survie ainsi qu'une diminution des thromboses majeures. On note que les populations dans les 2 études avaient des D-dimères élevés. L'INESSS recommande une anticoagulation thérapeutique pour ces patients hospitalisés sans oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie standard (Spyropoulos 2021).

À ce jour, aucune étude randomisée contrôlée n'a été publiée pour la population pédiatrique.

**Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** une anticoagulation basée sur ces études, sur les positions de l'INESSS ainsi que sur les avis d'experts locaux :

**Tableau 3. Thromboprophylaxie<sup>1, 2</sup>**

	Thrombo- prophylaxie standard	Thrombo- prophylaxie intermédiaire	Anticoagulation thérapeutique
<b>Enfant 6 mois à &lt; 12 ans</b>			
<b>ET</b> D-dimères ≥ 1 mcg/mL <b>OU</b> une des conditions suivantes : anémie falciforme, thrombophilie ou antécédent de thrombose ou obésité <sup>3</sup> (sans égard aux D-dimères), cancer actif			
Hospitalisé étage <sup>4</sup>	X		
Hospitalisé soins intensifs <sup>5</sup>	X		
<b>Enfant ≥ 12 ans ET pubère</b>			
Hospitalisé étage <sup>4</sup> ET D-dimères ≥ 1 mcg/mL		Décision au cas par cas entre dose intermédiaire et thérapeutique selon facteurs de risque <sup>6</sup>	
Hospitalisé étage <sup>4</sup> ET D-dimères < 1 mcg/mL	X		
Hospitalisé étage <sup>4</sup> ET anémie falciforme (sans égard aux D-dimères)	X		
Hospitalisé soins intensifs <sup>5</sup>	X		
<b>Adulte ou femme enceinte</b>			
Hospitalisé étage <sup>4</sup>			X
Hospitalisé soins intensifs <sup>5</sup>		X	

<sup>1</sup> Attention aux contre-indications (voir ci-dessous)

<sup>2</sup> Si dysfonction ventriculaire modérée à sévère reliée à MIS-C ou PIMS, voir tableau 5

<sup>3</sup> Indice de masse corporelle ≥ 97<sup>e</sup> percentile pour l'âge

<sup>4</sup> Hospitalisation directement reliée à une infection à SARS-CoV-2 aiguë sans support d'oxygène ou avec oxygénothérapie standard

<sup>5</sup> Hospitalisation directement reliée à une infection à SARS-CoV-2 aiguë avec oxygénothérapie à haut débit, ventilation non invasive ou invasive

<sup>6</sup> Facteurs de risque : Indice de masse corporelle ≥ 97<sup>e</sup> percentile pour l'âge ou > 30 si ≥ 20 ans; prise de contraceptifs avec œstrogènes; cancer actif sous traitement; maladie inflammatoire chronique; antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique ou thrombophilie; syndrome néphrotique; paraplégie.

*Héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine)*

Thromboprophylaxie standard

- < 40 kg : énoxaparine 0,75 mg/kg/dose (max 40 mg) SC q24h
- ≥ 40 kg et < 90 kg : daltéparine 5000 unités SC q24h
- ≥ 90 kg et ≤ 145 kg : daltéparine 7500 unités SC q24h
- > 145 kg : voir avec l'hématologue ou le pharmacien pour ajustement des doses

Si insuffisance rénale (Clcr < 20 mL/min) sans autre contre-indication :

- < 90 kg : héparine 70 unités/kg/dose (max 5000 unités) SC q12h
- ≥ 90 kg : héparine 7500 unités SC q12h

Thromboprophylaxie intermédiaire

- < 40 kg : énoxaparine 0,5 mg/kg/dose (max 30 mg) SC q12h
- ≥ 40 kg et < 70 kg : daltéparine 5000 unités SC q24h
- ≥ 70 kg et < 90 kg : daltéparine 7500 unités SC q24h
- ≥ 90 kg et ≤ 130 kg : daltéparine 5000 unités SC q12h
- > 130 kg : daltéparine 7500 unités SC q12h

N.B. Les doses de daltéparine ont été déterminées pour viser environ 100 unités/kg/jour. Les doses au-delà de 7500 unités/dose ont été divisées pour une administration aux 12 heures pour diminuer les risques de saignements lors de procédures aux soins intensifs.

Si insuffisance rénale (Clcr < 20 mL/min) sans autre contre-indication, voir avec le pharmacien, l'hématologue ou le médecin de MIGO (femme enceinte) pour la posologie de l'héparine standard.

Anticoagulation thérapeutique (APES 2017; APA, Adult Drug Information Handbook 2021)

- < 50 kg : énoxaparine 1 mg/kg/dose SC q12h
- ≥ 50 kg et < 60 kg : daltéparine 10 000 unités SC q24h
- ≥ 60 kg et < 70 kg : daltéparine 12 500 unités SC q24h
- ≥ 70 kg et < 80 kg : daltéparine 15 000 unités SC q24h
- ≥ 80 kg et < 90 kg : daltéparine 18 000 unités SC q24h
- ≥ 90 kg et < 110 kg : daltéparine 10 000 unités SC q12h
- ≥ 110 kg et < 140 kg : daltéparine 12 500 unités SC q12h
- ≥ 140 kg : daltéparine 15 000 unités SC q12h

N.B. Les doses de daltéparine ont été déterminées pour viser environ 200 unités/kg/jour.

Si insuffisance rénale (Clcr < 20 mL/min) sans autre contre-indication, voir avec le pharmacien, l'hématologue ou le médecin de MIGO (femme enceinte) pour la posologie de l'héparine standard.

Durée de la thromboprophylaxie (Cuker, American Society of Hematology 2021; [INESSS décembre 2021](#))

- Populations pédiatrique et adulte :
  - 14 jours ou jusqu'au congé de l'hôpital (première des 2 situations à survenir).
- Population obstétricale : 2 à 4 semaines après le congé est généralement recommandé.

- Patient avec thromboembolie veineuse ou artérielle : au moins 3 mois et selon les lignes directrices usuelles.

Délais à respecter avant de débuter la thromboprophylaxie :

- Patient ayant subi une chirurgie : attendre au moins 24 heures. Débuter seulement si aucun saignement anormal et avec l'accord du chirurgien.
- Patiente ayant subi une césarienne : utiliser la [FOPRI-0183-Obstétrique-Thromboprophylaxie post-partum](#) pour les recommandations spécifiques aux premières 24 heures post-partum.

Délais à respecter entre l'administration d'une dose d'énoxaparine ou de daltéparine et le retrait d'un cathéter péridural :

- Dose correspondant à une thromboprophylaxie standard : attendre au moins 12 heures
- Dose correspondant à une thromboprophylaxie intermédiaire ou thérapeutique : attendre au moins 24 heures

Délais à respecter entre le retrait d'un cathéter péridural et la reprise de l'énoxaparine ou de la daltéparine : attendre au moins 4 heures.

Lors d'anticoagulation à dose intermédiaire ou thérapeutique, il est suggéré d'aviser l'anesthésiste **avant** de débuter l'anticoagulation. De même, il est suggéré d'aviser l'anesthésiste **avant** de retirer le cathéter péridural si l'anticoagulation est en cours.

### Surveillance

Anticoagulation thérapeutique

- FSC 2 fois par semaine pendant 2 semaines pour surveillance de la thrombopénie induite à l'héparine (Faire score 4T si suspicion).
- Pour les patients non-obstétricaux : Anti-Xa 4 heures après la 2<sup>e</sup> dose si intervalle posologique de 24 heures ou après la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> dose si intervalle posologique de 12 heures. Cible anti-Xa : 0,5-1 unité/mL.
- Pour les patientes d'obstétriques : Anti-Xa non fait de routine mais selon le jugement clinique si suspicion d'insuffisance rénale, risque d'embolie pulmonaire, thrombose ou saignement actif cliniquement significatif.

Thromboprophylaxie Intermédiaire

- FSC 2 fois par semaine pendant 2 semaines pour surveillance de la thrombopénie induite à l'héparine (Faire score 4T si suspicion).

### Contre-indications

Énoxaparine, daltéparine ou héparine :

- Hémorragie active
- Plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup> /L.
- Pathologie connue de l'hémostase (ex. : Von Willebrand, hémophilie) : ces patients devraient avoir une consultation en hématologie.
- Allergie à l'héparine

- Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine.
- Insuffisance rénale (Clcr < 20 mL/minute). À noter que l'administration de l'héparine n'est pas contre-indiquée.

#### *Dexaméthasone*

(Horby NEJM 2020; NIH 2020; Lamontagne BMJ 2020; [INESSS 29 octobre 2020](#); [OMS 2020](#); [NIH 19 octobre 2021](#))

L'étude RECOVERY a démontré un bénéfice de diminution de mortalité à 28 jours chez les adultes hospitalisés avec la COVID-19 avec une oxygénothérapie standard ou à haut débit, ventilation non invasive ou invasive, avec un traitement de dexaméthasone à 6 mg par jour pendant 10 jours. Cet essai clinique ne comportait pas assez d'enfants ni de femmes enceintes pour démontrer le même bénéfice dans ces populations spéciales.

Étant donné le bénéfice important rapporté dans des publications de bonne qualité, la disponibilité et la grande expérience avec ce médicament en pédiatrie et chez la femme enceinte, le NIH recommande la dexaméthasone chez la femme enceinte (mêmes indications que chez l'adulte) et chez l'enfant avec ventilation non invasive ou invasive. Les recommandations américaines et l'INESSS précisent que la dexaméthasone pourrait être considérée au cas par cas chez l'enfant avec besoin important en oxygène.

**Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** donc de considérer la dexaméthasone dans les situations définies ci-dessous :

#### Enfant

Enfant avec COVID-19 confirmée avec besoins en oxygène reliés à la COVID-19 aiguë (besoin en oxygène de tout type, avec ou sans ventilation mécanique - voir tableau 2).

Dose : dexaméthasone 0,15 mg/kg/dose PO ou IV die (max 6 mg)

Durée : jusqu'au sevrage de l'oxygène pour un maximum de 10 jours

#### Femme enceinte ou en post-partum

Femme enceinte avec COVID-19 confirmée et besoins en oxygène reliés à la COVID-19 ou sous ventilation mécanique.

Dose : dexaméthasone 6 mg PO ou IV die

Durée : jusqu'au sevrage de l'oxygène pour un maximum de 10 jours

À noter que si la femme enceinte doit recevoir de la bétaméthasone pour maturation pulmonaire fœtale, il faut interrompre le traitement de dexaméthasone durant le traitement de bétaméthasone, ou attendre 24 heures après l'administration de la dernière dose de bétaméthasone pour le débiter. Les doses de bétaméthasone administrées, s'il y a lieu, remplacent les jours de traitement de dexaméthasone et sont donc incluses dans le nombre de jours total de corticostéroïdes reçus.

## Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) secondaire à la COVID-19

Basé sur l'étude CoDEX, chez les adultes sous ventilation mécanique avec SDRA secondaire à la COVID-19, ainsi que l'étude Dexa-ARDS, chez les adultes sous ventilation mécanique avec SDRA, les patients avec un SDRA modéré à sévère ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ) pourraient bénéficier d'une dose augmentée de dexaméthasone pour réduire leur durée de ventilation mécanique de manière significative (Tomazini 2020, Villar 2020). Chez l'enfant et la femme enceinte, les doses de dexaméthasone basées sur l'étude RECOVERY demeurent la recommandation anti-inflammatoire initiale. L'étude COVID STEROID 2 (2021) comparant dexaméthasone 6 mg à 12 mg pour les patients avec hypoxie sévère n'a pas démontré de supériorité de la dexaméthasone à dose de 12 mg, mais environ 50% seulement de la population à l'étude était sous ventilation non invasive ou invasive. En absence d'amélioration clinique, chez les patients avec SDRA modéré (ratio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ , ou index d'oxygénation  $\geq 8$ ), l'augmentation des doses de dexaméthasone pourrait être envisagée.

Dose pédiatrique: dexaméthasone 0,6 mg/kg/dose (max 20 mg) IV DIE x 5 jours suivi de 0,3 mg/kg/dose (max 10 mg) IV DIE x 5 jours

Dose adulte: dexaméthasone 20 mg IV DIE x 5 jours suivi de 10 mg IV DIE x 5 jours

Durée : jusqu'au congé des soins intensifs pour un maximum de 10 jours

Il n'est pas recommandé de faire d'emblée une évaluation de la fonction surrénalienne à l'aide d'un test de stimulation à l'ACTH (Mini-cortrosyn) après un traitement de 10 jours avec dexaméthasone.

### *Tocilizumab*

(Salvarani 2021; Stone 2020; Rosas 2021; Hermine 2021; Salama 2021; Gordon 2021; Horby 2021; Tanaka 2016; Xu 2020; [INESSS 17 mai 2021](#))

De nombreux essais cliniques ont été publiés et ont démontré que le tocilizumab (inhibiteur des récepteurs de l'interleukine-6) n'apportait aucun bénéfice dans le traitement de la COVID-19 lorsqu'administré seul (Savarani 2021; Stone 2020; Rosas 2021; Hermine 2021; Salama 2021). Les études RECOVERY et REMAP-CAP (Godon 2021; Horby 2021) ont démontré l'efficacité du tocilizumab combiné avec la dexaméthasone chez des adultes sous oxygénothérapie (échelons  $\geq 5$  et  $\geq 6$  ou plus de l'OMS, respectivement) en présence d'inflammation systémique pour diminuer la mortalité hospitalière de manière statistiquement significative. Ces bénéfices n'ont pas été observés dans les groupes de patients ayant reçu le tocilizumab sans dexaméthasone, ce qui est compatible avec les résultats des études publiées précédemment.

L'INESSS recommande le tocilizumab en combinaison avec la dexaméthasone pour les patients adultes sous oxygénothérapie standard avec  $\text{CRP} > 75$  mg/L (échelon 5 de l'OMS) et sous oxygénothérapie à haut débit ou ventilation mécanique non invasive ou invasive (échelon 6 ou plus de l'OMS).

**Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** le tocilizumab en combinaison avec des standards de soins incluant la dexaméthasone ou un corticostéroïde équivalent aux enfants ou aux adultes hospitalisés pour une infection aiguë à la COVID-19 avec inflammation systémique ( $\text{CRP} > 75$  mg/L) dont l'état nécessite une oxygénation standard ou à haut débit, ou une ventilation non invasive ou invasive (échelon 5 ou plus de l'OMS).

### Posologie

- ≤ 30 kg : tocilizumab 12 mg/kg dans 50 mL de NaCl 0,9% en 60 minutes x 1 dose
- > 30 kg et ≤ 40 kg : tocilizumab 8 mg/kg dans 100 mL de NaCl 0,9% en 60 minutes x 1 dose
- > 40 kg et ≤ 65 kg : tocilizumab 400 mg dans 100 mL de NaCl 0,9% en 60 minutes x 1 dose
- > 65 kg et ≤ 90 kg : tocilizumab 600 mg dans 100 mL de NaCl 0,9% en 60 minutes x 1 dose
- > 90 kg : tocilizumab 800 mg dans 100 mL de NaCl 0,9% en 60 minutes x 1 dose

### Contre-indications

- Antécédent d'allergie au tocilizumab ou à l'un des constituants de la formulation
- Infection grave ou latente (ex.: tuberculose)
- Choc septique
- ALT/AST > 5 fois la limite supérieure
- Plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L
- Neutrophiles < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L
- Condition préexistante ou traitement concomitant résultant en une immunosuppression

### Suivi initial puis au besoin

- CRP
- FSC
- ALT/AST

### Effets indésirables les plus fréquents

- Réaction liée à la perfusion
- Infections secondaires
- Augmentation ALT/AST
- Neutropénie
- Thrombopénie

### Interactions médicamenteuses

- Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative (sauf vaccins vivants)
- L'effet anti-inflammatoire pourrait rétablir la fonction de certains CYP 450 qui était réduite par l'inflammation et les cytokines.

### *Sarilumab*

(Gordon 2021)

Le sarilumab est un inhibiteur des récepteurs de l'interleukine-6. Une petite portion des adultes de l'étude REMAP-CAP (48 patients sur 803 patients randomisés) ont reçu le sarilumab. Les résultats d'efficacité du sarilumab sont comparables aux résultats obtenus avec le tocilizumab. Puisque la dose pédiatrique n'est pas établie et que l'étude REMAP-CAP n'incluait pas d'enfants, le sarilumab n'est pas la première alternative au tocilizumab en pédiatrie. De plus, aucune donnée d'exposition n'a été rapportée chez les femmes enceintes. Le sarilumab aurait un profil d'innocuité tératogène plus favorable que le baricitinib.

**Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** de réserver le sarilumab pour les femmes enceintes, en cas de rupture d'approvisionnement de tocilizumab.

#### *Baricitinib*

(Kalil 2021; Cantini 2020; Stebbing 2020; INESSS 22 décembre 2021; Micromedex 2022; [FDA 2021](#))

Le baricitinib est un inhibiteur de janus kinases (JAK) ayant démontré des bénéfices dans le traitement de la COVID-19 aiguë dans les études ACTT-2 et COV-BARRIER. Dans ces études, le traitement avec baricitinib améliore le temps de récupération (temps pour atteindre échelons 3 ou moins de l'OMS), et diminution significative de la mortalité à 28 et 60 jours, respectivement. Un avis de la FDA du 2 septembre 2021 met en garde contre l'augmentation des événements thromboemboliques chez les patients adultes recevant le baricitinib. Dans l'étude COV-BARRIER, les événements thromboemboliques étaient non statistiquement significatifs entre le groupe baricitinib et le groupe placebo.

L'INESSS recommande le baricitinib en cas de pénurie de tocilizumab pour les patients atteints de la COVID-19 aiguë sous oxygénothérapie standard ou haut débit ou sous ventilation non invasive (échelons 5 ou 6 de l'OMS).

**Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** de réserver le baricitinib en cas de pénurie de tocilizumab pour les enfants hospitalisés, âgés de plus de 2 ans, ayant une atteinte aiguë à la COVID-19, présentant une CRP > 75 mg/L et nécessitant de l'oxygénothérapie standard, à haut débit ou une ventilation non invasive. Pour les femmes enceintes, en cas de pénurie de tocilizumab, les données théoriques d'innocuité favorisent l'utilisation du sarilumab.

#### *Remdésivir (patients hospitalisés)*

(Wang 2020; Spinner 2020; Beigel 2020; Pan 2020; Santé Canada 2020; FDA 2020; WHO Solidarity consortium 2022, RECOVERY collaborative group 2021; Ader, DisCoVeRy trial, 2022; [INESSS mars 2022](#)); Ali 2022; Lee 2022; Goldman 2020)

Les premières études randomisées contrôlées ACTT-1 (Beigel 2020) et DisCoVeRy (Ader 2021), ainsi que l'arrêt de l'étude RECOVERY pour futilité (RECOVERY collaborative group) ont montré que le remdésivir, même en phase infectieuse initiale, n'apporte pas de bénéfices au niveau de la mortalité, de l'incidence et de la durée d'intubation ou de ventilation mécanique, et de la durée d'hospitalisation (Wang 2020, Pan 2020, Ader 2022, Spinner 2020).

A la lumière de ces données, le remdésivir avait été retiré de la prise de position du CHU Sainte-Justine à la version 10. Quelques données récentes nous amènent à requestionner encore une fois sa place dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19. En analysant ces nouvelles données, il demeure important de nuancer notre position en rappelant que plusieurs études ou sous-groupes des études n'ont pas démontré de bénéfices à son utilisation. De plus, ces études sont hétérogènes au niveau des standards de soins (dexaméthasone, tocilizumab). Si le remdésivir s'avère d'une quelconque efficacité, elle est probablement très limitée.

- L'étude randomisée contrôlée ouverte SOLIDARITY (WHO solidarity Trial Consortium 2022) rapporte un bénéfice modéré avec une réduction de la mortalité statistiquement significative (16,3% *contre* 14,6%) uniquement pour le sous-groupe des patients sous oxygénothérapie standard et non ventilés (échelon 5 de l'OMS). L'étude ACTT-1 rapporte un bénéfice de 5 jours au niveau du rétablissement clinique principalement pour les jeunes patients (18 à 40 ans), au début de la maladie ( $\leq$  10 jours de symptômes) et les patients sous oxygénothérapie standard. Par contre, la durée d'hospitalisation dans le groupe remdésivir est plus longue qu'avec le traitement standard pour les patients sous oxygénothérapie standard (échelon 5 de l'OMS).
- L'essai randomisé canadien CATCO qui est un sous-groupe de WHO Solidarity (Ali 2022) montre un bénéfice pour une des issues secondaires, soit l'initiation de la ventilation mécanique invasive (échelons 7 et plus de l'OMS) (15% *contre* 8%, résultats statistiquement significatifs), sans démontrer une différence significative au niveau de la réduction de mortalité.

**Au CHU Sainte-Justine, nous ne recommandons pas** l'utilisation du remdésivir de façon systématique chez les enfants hospitalisés (peu importe l'âge) ni chez les femmes enceintes ou en post-partum avec une atteinte aiguë de la COVID-19. Les bénéfices limités rapportés dans certaines études adultes, l'absence de bénéfice rapporté dans le grand essai clinique SOLIDARITY, et le profil d'innocuité inconnu chez ces populations appuient cette recommandation.

Selon les connaissances actuelles, le remdésivir pourrait être utilisé chez un nombre très restreint de patients ayant des facteurs de risque importants, sous oxygénothérapie standard, non ventilés (échelon 5 de l'OMS), préférablement en début de maladie ( $\leq$  7 à 10 jours de l'apparition des symptômes). Les effets secondaires possibles doivent être pris en compte avant d'amorcer le traitement. Aucun bénéfice n'ayant été démontré chez les patients avec besoin en oxygénation nasale à haut débit ou ventilation mécanique invasive ou non invasive (échelons 6 ou plus de l'OMS), le traitement avec le remdésivir devrait être cessé si une oxygénation à haut débit ou une ventilation est débutée ou si le patient est transféré aux soins intensifs.

#### Posologie

Dose de charge : remdésivir 5 mg/kg/dose (max 200 mg) IV pour une dose le premier jour

Dose de maintien : remdésivir 2,5 mg/kg/dose (max 100 mg) IV q 24h pendant 4 jours par la suite

#### Contre-indications

- Antécédent d'allergie au remdésivir ou aux ingrédients de sa formulation
- ALT  $\geq$  à 5 fois la limite supérieure de la normale
- Clcr < 30 mL/minute

#### Suivi

ALT et créatinine avant de débiter le traitement puis selon l'évolution clinique

Aucun bilan systématique n'est recommandé. En cas de suspicion clinique d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, une mesure sanguine de créatinine, ALT, bilirubine totale et directe, PAL et INR peuvent être prescrites respectivement pour s'assurer de l'absence de contre-indications.

### Effets indésirables

- Effets indésirables liés à la perfusion (ex. : nausées, vomissements, hypotension, tachycardie)
- Élévation de l'ALT
- Effets cardiovasculaires (bradycardie sinusale, hypotension, arrêt cardiaque)
- Atteintes rénales aiguës. Il faut éviter la combinaison avec d'autres médicaments néphrotoxiques
- Élévation du temps de prothrombine
- Rash, extravasation

### Interactions

- Principalement et rapidement excrété dans l'urine et dans les fèces, ce qui limite ses interactions avec les cytochromes P450
- Aucune étude portant sur l'humain n'a analysé les interactions entre le remdésivir et d'autres médicaments

### *Anticorps monoclonaux (patients hospitalisés)*

Le tixagévimab/cilgavimab est une combinaison d'anticorps monoclonaux recombinants de type IgG1 dirigés contre la protéine de spicule du SARS-CoV-2. Une étude (ACTIV-3) suggère un bénéfice possible lorsque le tixagévimab/cilgavimab est administré chez des adultes, à haut risque de complications, hospitalisés (avec ou sans besoin en O<sub>2</sub>) et à moins de 12 jours depuis le début des symptômes. Cette étude, incluant moins de 10% des participants immunosupprimés, a montré que les proportions des patients qui ont obtenu une guérison complète étaient similaires avec ou sans tixagévimab/cilgavimab. Par contre, il y avait une réduction du risque relatif du nombre de décès au jour 90. D'autre part, une étude similaire avec le sotrovimab a dû être terminée pour cause de futilité.

L'INESSS recommande que le tixagévimab/cilgavimab soit envisagé, au cas par cas, en ajout aux soins standards pour les patients hospitalisés en raison d'une COVID-19 confirmée.

**Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** de considérer le tixagévimab/cilgavimab, au cas par cas, pour les patients à risque élevé de complications (voir tableau 1), et hospitalisés à cause d'une COVID-19 aiguë, confirmée, surtout si les symptômes durent depuis 12 jours ou moins.

### Posologie

La littérature ne rapporte pas de dose de tixagévimab/cilgavimab pour les patients de moins de 18 ans. Toutefois, l'INESSS recommande l'utilisation de la dose adulte chez les patients de plus de 12 ans et de plus de 40 kg. Chez les patients d'âge et de poids inférieurs, les doses ci-dessous pourraient être envisagées selon des modalités qui tiennent compte des données pharmacocinétiques, des poids ou des surfaces corporelles, ainsi que de la balance entre l'innocuité et l'efficacité.

Adultes ou adolescents âgés d'au moins 12 ans ou pesant au moins 40 kg :

- Tixagévimab 300 mg et cilgavimab 300 mg intramusculaire pour une dose unique. Chaque boîte d'Evusheld<sup>md</sup> contient une fiole de 150 mg (1,5 mL) de tixagévimab et une fiole de 150 mg (1,5 mL) de cilgavimab. Administrer la dose de 300 mg de tixagévimab (3 mL) et la dose de 300 mg de cilgavimab (3 mL) en **2 injections distinctes** de préférence dans chacun des muscles fessiers, sinon des muscles vastes externes.

Enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg :

- Tixagévimab/cilgavimab
  - < 5 kg : 100 mg (soit 50 mg de tixagévimab et 50 mg de cilgavimab) IM
  - 5 - 9 kg : 150 mg (soit 75 mg de tixagévimab et 75 mg de cilgavimab) IM
  - 10 - 14 kg : 200 mg (soit 100 mg de tixagévimab et 100 mg de cilgavimab) IM
  - 15 - 24 kg : 300 mg (soit 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) IM
  - 25 - 39 kg : 450 mg (soit 225 mg de tixagévimab et 225 mg de cilgavimab) IM

Le tixagévimab/cilgavimab peut exceptionnellement être donné par la voie intraveineuse. Diluer la fiole de tixagévimab dans un sac de 100 mL de NaCl 0,9% et la fiole de cilgavimab dans un autre sac de 100 mL de NaCl 0,9%. Administrer les deux sacs en Y en une heure.

### Précautions

Personne à haut risque d'événements cardiovasculaires ou thromboemboliques.

### Effets indésirables

Hypersensibilité : il est recommandé de surveiller l'apparition de réactions d'hypersensibilité pendant 30 minutes après l'injection.

### *Anakinra*

(Ferrara 2020; Cavalli 2020; Huet 2020; [INESSS 2 juin 2020](#))

L'Anakinra est un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 qui bloque l'activité pro-inflammatoire des cytokines IL-1a et IL-1b utilisé dans le traitement de plusieurs maladies inflammatoires. La ressemblance des manifestations chez les patients atteints de la COVID-19 avec syndrome de libération des cytokines et chez les patients présentant des syndromes hyperinflammatoires ont fait proposer l'utilisation de l'anakinra. De plus, en pédiatrie, l'anakinra a montré un certain bénéfice dans les formes de maladie de Kawasaki résistantes au traitement standard (Ferrara 2020) comme actuellement observées dans les syndromes inflammatoires multisystémiques pédiatriques (PIMS ou MIS-C).

L'intérêt de l'anakinra dans la prise en charge des adultes avec formes graves de la maladie repose principalement sur deux études au devis similaire : études de cohorte rétrospectives avec un groupe contrôle « historique ». Dans la première (Cavalli 2020), les auteurs montrent un bénéfice associé au traitement par anakinra avec une diminution statistiquement significative du nombre de décès dans le groupe traité (10% de décès) comparativement au traitement standard (44% de décès). Dans la seconde (Huet 2020), une diminution du nombre de patients transférés

aux soins intensifs pour ventilation mécanique ou de décès est observée dans une proportion de 25% avec l'anakinra comparativement à 73% avec un traitement standard.

Les données actuelles ne permettent pas de recommander l'anakinra dans le traitement de l'enfant atteint de la COVID-19 aiguë (syndrome de libération des cytokines). Par contre, son utilisation peut être considérée dans la prise en charge du PIMS.

**Au CHU Sainte-Justine, nous recommandons** d'évaluer la balance des bénéfices et des risques au cas par cas, en concertation avec les spécialistes en rhumato-immunologie (voir section spécifique Syndrome d'inflammation multisystémique pédiatrique relié à la COVID-19 (PIMS ou MIS-C)).

#### *Autres*

Les traitements suivants n'ont pas été démontrés efficaces dans le traitement de la COVID-19 : hydroxychloroquine (INESSS 15 juin 2020), lopinavir/ritonavir (INESSS 8 juillet 2020), colchicine (Tardif 2021; RECOVERY trial), ivermectin (López -Medina 2021; Reis 2022), plasma convalescent (Recovery Collaborative Group 2021; Équipe [CONCOR-1](#)).

#### Syndrome d'inflammation multisystémique pédiatrique relié à la COVID-19 (PIMS ou MIS-C)

(Riphagen 2020; Toubiana 2020; Verdoni 2020; Whittaker 2020; Dufort 2020; Feldstein 2020; Jiang 2020; Bérard 2020; Alsaied 2020; [OMS 15 mai 2020](#))

Ce syndrome aussi appelé « Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) » ou « Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) » est un syndrome inflammatoire post-infectieux lié au SARS-CoV-2. Le lien avec le virus de la COVID-19 est fortement suspecté en raison de l'augmentation de cas 4 à 6 semaines après le début de la pandémie et des sérologies SARS-CoV-2 positives chez plusieurs patients qui suggèrent une réaction immune postvirale. Dans les séries les plus récentes, la proportion d'enfants avec ce syndrome qui ont un PCR nasopharyngé positif pour le SARS-CoV-2 varie de 26 à 80%, alors que 75 à 90% auraient une sérologie positive. La physiopathologie du MIS-C est possiblement attribuée à une réponse hyperimmune chez un enfant génétiquement susceptible.

Trois types de présentations cliniques sont décrits dans la littérature : choc avec ou sans dysfonction cardiaque, fièvre avec inflammation (sans choc, ni atteinte cardiaque) et Kawasaki-like (complet ou incomplet). Cependant, plusieurs éléments diffèrent du syndrome de Kawasaki habituel : inflammation plus marquée (CRP plus élevée), âge médian plus élevé, plus de chocs, plus de syndromes d'activation macrophagique et plus de symptômes gastro-intestinaux. De plus, une thrombopénie peut être observée plutôt qu'une thrombocytose. Ce syndrome semble également différer de la tempête cytokinique décrite chez l'adulte en infection aiguë.

## Définitions

À titre de surveillance, plusieurs définitions sont disponibles :

**Tableau 4. Définitions de PIMS ou MIS-C (Alsaied 2020) :**

CDC case definition (age <21 years)	WHO case definition (age 0 to 19 years)	Royal College of Paediatrics and Child Health
All 4 findings:	All 4 findings:	All 4 findings:
1. Fever $\geq 38$ or subjective for $\geq 24$ hours	1. Fever for $\geq 3$ days	1. Fever
2. Laboratory inflammation (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen, D-dimer, ferritin, LDH, interleukin-6, neutrophilia, and hypoalbuminemia)	2. Elevated inflammatory markers (eg, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or procalcitonin)	2. Inflammation (neutrophilia, elevated C-reactive protein, and lymphopenia)
3. Severe illness requires hospitalization	3. No other obvious microbial cause of inflammation	3. Evidence of single or multiorgan dysfunction (shock, cardiac, respiratory, renal, gastrointestinal, or neurologic disorder)
4. $\geq 2$ Organ systems involved (cardiac, renal, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic, and neurologic)	4. Multisystem involvement (rash, bilateral nonpurulent conjunctivitis, mucocutaneous inflammation, hypotension or shock, cardiac dysfunction [pericarditis, valvulitis, and coronary abnormalities (seen by echocardiogram or elevated BNP)], coagulopathy (elevated PT, PTT, D-dimer), and acute GI symptoms (diarrhea, vomiting, and abdominal pain)	4. Exclusion of any other microbial cause, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes, and infections associated with myocarditis such as enterovirus (waiting for results of these investigations should not delay seeking expert advice)
No other plausible diagnosis	SARS-CoV-2 infection by PCR, serology, or antigen or exposure to an individual with COVID-19	SARS-CoV-2 PCR testing may be positive or negative*
SARS-CoV-2 infection or exposure, defined as:		
1. Positive PCR, serology, or antigen test		
2. COVID-19 exposure within 4 weeks before onset		
Additional KD full or partial criteria should still be considered as MIS-C and in any death with evidence of SARS-CoV-2, MIS-C should be considered		

BNP indicates brain natriuretic peptide; COVID-19, coronavirus disease 2019; GI, gastrointestinal; KD, Kawasaki disease; LDH, lactate dehydrogenase; PCR, polymerase chain reaction; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time; and SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

CDC : Center for Disease Control and Prevention (CDC 14 mai 2020)

WHO : Organisation mondiale de la santé: (OMS 15 mai 2020)

Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH 1<sup>er</sup> mai 2020)

La Société canadienne de pédiatrie a également publié la définition suivante (Canadian Paediatric Society Surveillance Program, CPSP 2020)

Patient < 18 ans

Fièvre (> 38°C pour 3 jours ou plus) et paramètres inflammatoires élevés (CRP, VS ou ferritine)

ET

Kawasaki (complet ou incomplet) ou syndrome de choc toxique (typique ou atypique)

ET

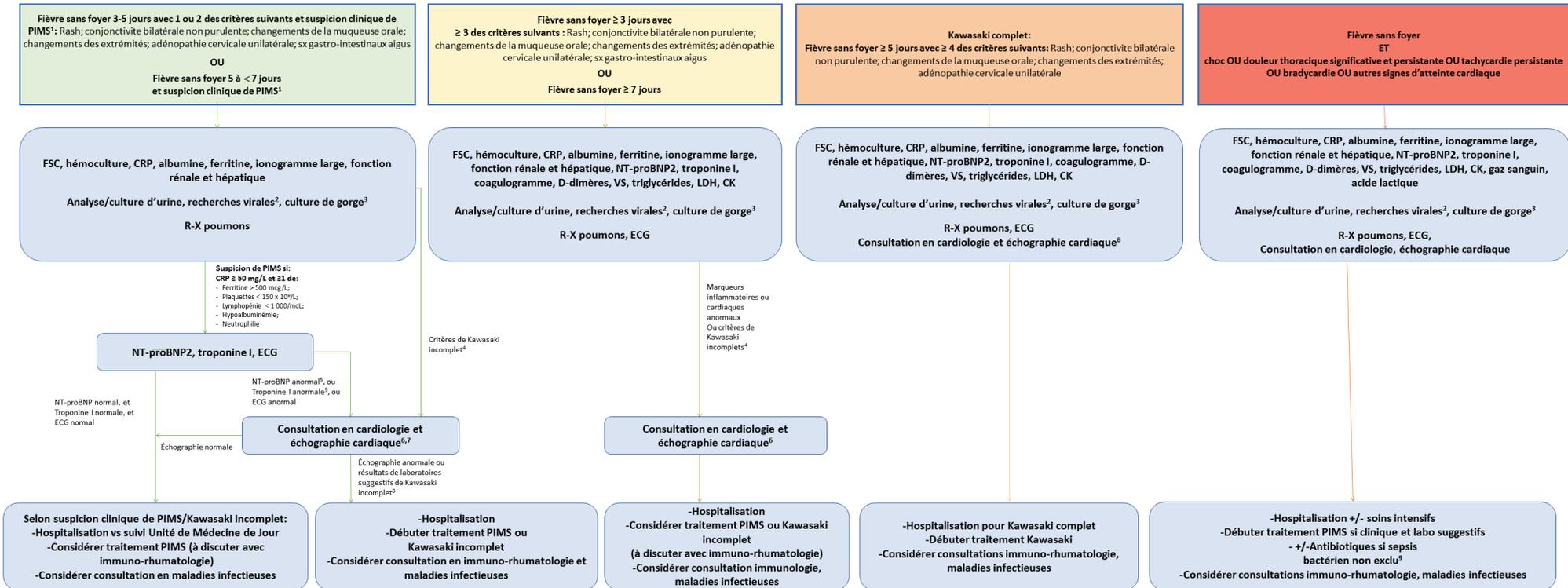
Pas de diagnostic alternatif plus plausible

## Investigation

Le bilan d'investigation à considérer face à un cas suspect de PIMS varie en fonction de la présentation clinique

### Évaluation initiale lors de la suspicion d'un PIMS ou MIS-C

Cet algorithme est une suggestion. Les investigations devraient se baser sur le jugement clinique – aucune investigation systématique



<sup>1</sup> Si atteinte de l'état général, ou irritabilité inexplicable, ou autre signes cliniques suggérant un PIMS ou MIS-C

<sup>2</sup> Recherches virales: PCR nasopharyngé COVID-19, autres virus selon le contexte épidémiologique et directives hospitalières en vigueur (VRS, influenza, autres virus respiratoires)

<sup>3</sup> Culture de gorge si signes et symptômes suggestifs de pharyngite à streptocoque du groupe A chez enfants de plus de 3 ans

<sup>4</sup> Critères de Kawasaki incomplet: Fièvre ≥ 5 jours ET 2 ou 3 critères (rash; conjonctivite bilatérale non purulente; changements de la muqueuse orale; changements des extrémités; adénopathie cervicale unilatérale) ET CRP ≥ 30 mg/L ou VS ≥ 40 mm/heure

<sup>5</sup> À ce jour, aucune valeur seuil de NT-proBNP ou de troponine ne sont corrélées à une atteinte cardiaque dans le PIMS

<sup>6</sup> Dans les prochaines 24h. Si patient se présente le soir ou la nuit, peut attendre au matin.

<sup>7</sup> La pertinence de faire une échographie cardiaque doit être discutée avec le cardiologue en fonction des résultats clinique et biologiques et en gardant à l'esprit que cet examen doit avoir une incidence sur la conduite à tenir

<sup>8</sup> Examens paracliniques supplémentaires suggestifs de Kawasaki incomplet si:

≥ 3 des anomalies suivantes: anémie pour l'âge; plaquettes ≥ 450 x10<sup>9</sup>/L après 7 jours de fièvre; albumine < 31 g/L; ALT élevé; GB ≥ 15 x10<sup>9</sup>/L; ≥10 GB/champ dans urine OU échographie cardiaque anormale

<sup>9</sup> Voir section plus haut: Sepsis : antimicrobiens empiriques.

Après consultation avec les maladies infectieuses, les investigations suivantes peuvent être rajoutées :

Sérologie COVID

PCR nasopharyngé *Mycoplasma pneumoniae*

PCR multiplexe virus respiratoires

Sérologie CMV IgG, IgM

Sérologie EBV IgG, IgM

ASO

Traitement

#### *Traitement spécifique*

(Feldstein 2020; Jiang 2020; Elias 2020; Hannon 2020; Ouldali 2021; Son 2021; McArdle 2021; Henderson 2021)

Les traitements discutés dans cette section sont réservés aux enfants correspondant aux critères qui définissent le PIMS ou MIS-C et devraient être discutés avec le consultant en immunorhumatologie. Ces recommandations sont basées sur des consensus d'experts mais aucun essai randomisé contrôlé validant ces stratégies n'a été publié à ce jour. Les choix de traitements doivent être adaptés à la présentation clinique des patients.

Une étude rétrospective de 518 enfants avec MIS-C démontre une association entre l'utilisation de stéroïdes et d'immunoglobulines intraveineuses (IVIg) et un risque moindre de dysfonction cardiovasculaire au jour 2 de traitement, par rapport au traitement avec IVIg seul (Son 2021).

Contrairement à cette étude rétrospective, une autre étude observationnelle d'une cohorte internationale de 614 enfants n'a démontré aucune différence dans le besoin de support inotropique ou ventilatoire ou de mortalité après 48 heures entre les enfants qui ont reçu IVIg seul, IVIg et stéroïdes ou stéroïdes seuls (McArdle 2021).

**Tableau 5. Prise en charge du syndrome d'inflammation multisystémique pédiatrique relié à la COVID-19**

	MIS-C ou PIMS confirmé		
	Choc avec ou sans atteinte cardiaque	« Kawasaki-like »	Fièvre et inflammation sans atteinte cardiaque
<b>IVIG<sup>1</sup></b>	2 g/kg (max 60g) IV selon l'atteinte cardiaque	2 g/kg (max 60g) IV	2 g/kg (max 60g) IV
<b>Méthylprednisolone<sup>2</sup></b>	2-4 mg/kg/jour IV die ou bid (selon immuno-rhumato) (max 125 mg)  Si réponse insuffisante ou syndrome d'activation des macrophages ou choc sévère: 10-30 mg/kg/jour (max 1000 mg) IV die pour 3 – 5 jours	2 mg/kg/jour IV die ou bid (max 125 mg)  Si syndrome d'activation macrophagique, choc ou autres manifestations sévères (selon immuno-rhumato) : 30 mg/kg/jour (max 1000 mg) pour 1 à 3 jours	2 mg/kg/jour IV die ou bid (max 125 mg)  Si syndrome d'activation macrophagique, choc ou autres manifestations sévères (selon immuno-rhumato) : 30 mg/kg/jour (max 1000 mg) pour 1 à 3 jours
<b>Prednisolone<sup>2</sup></b>	Dès amélioration clinique : 2 mg/kg/jour (max 60 mg) PO die pour 2 – 3 semaines totales <sup>2,3</sup>	1-2 mg/kg/jour (max 60 mg) PO die pour 2-3 semaines totales <sup>2,3</sup>	1-2 mg/kg/jour (max 60 mg) PO die pour 2-3 semaines totales <sup>2,3</sup>
<b>Anakinra<sup>2</sup></b>	Si choc réfractaire, échec, dysfonction cardiaque (FEVG < 25%), ou contre-indications aux autres traitements: 4-10 mg/kg/jour SC ou IV die ou bid Servi durant les heures ouvrables de la pharmacie	Si échec ou contre-indications aux autres traitements: 4 mg/kg/jour SC ou IV die ou bid	
<b>Acide acétylsalicylique (ASA)</b>	3-5 mg/kg/jour (max 80 mg) PO die pour au moins 4 semaines Éviter si plaquettes < 80 x 10 <sup>9</sup> /L	3-5 mg/kg/jour (max 80 mg) PO die pour au moins 4 semaines Éviter si plaquettes < 80 x 10 <sup>9</sup> /L	3-5 mg/kg/jour (max 80 mg) PO die pour au moins 4 semaines Éviter si plaquettes < 80 x 10 <sup>9</sup> /L
<b>Enoxaparine</b>	Si dysfonction ventriculaire modérée à sévère (FEVG < 25%): 1 mg/kg/dose (max 60 mg) SC q12h ou dose calculée selon le poids ajusté Viser anti-Xa entre 0,5 et 1 (anticoagulation thérapeutique)	Si anévrisme et score Z > 10: dose initiale : 1 mg/kg/dose (max 60 mg) SC q12h ou dose calculée selon le poids ajusté Viser anti-Xa entre 0,5 et 1 (anticoagulation thérapeutique)	
<b>Thromboprophylaxie<sup>4</sup></b>	Si absence d'indication pour anticoagulation thérapeutique, voir tableau 3 pour évaluer si nécessité de thromboprophylaxie	Si absence d'indication pour anticoagulation thérapeutique, voir tableau 3 pour évaluer si nécessité de thromboprophylaxie	Voir tableau 3 pour évaluer si nécessité de thromboprophylaxie

<sup>1</sup> Diviser en deux doses (1g/kg q24h pendant 2 jours) si atteinte cardiaque présumée ou confirmée.

<sup>2</sup> Doses à discuter avec spécialiste en immunologie-rhumatologie

<sup>3</sup> Inclut la phase de décroissance

<sup>4</sup> Toujours évaluer la nécessité de thromboprophylaxie en évaluant aussi le risque de saignement du patient

### *Traitement de support*

Réanimation liquidienne conservatrice, amines, antibiotiques empiriques si indiqués (voir sections spécifiques : [Traitements de support](#); [Sepsis : antimicrobiens empiriques](#)).

### *Prophylaxie gastrique*

Pour un patient hospitalisé à l'étage, traité avec corticostéroïdes systémiques pour plus de 2 semaines et acide acétylsalicylique, et en présence d'autres facteurs de risque de gastrite, une prophylaxie gastrique peut être considérée avec lansoprazole 1-2 mg/kg/jour (max 30 mg/jour).

### *Suivi*

S'il n'y a pas d'atteinte cardiaque lors de l'évaluation initiale, un suivi avec échographie cardiaque et électrocardiogramme (ECG) est recommandé à 2 semaines; 1-2 mois et 1 an d'évolution. Dans le cas d'un patient avec PIMS sans atteinte cardiaque (dysfonction myocardique ou dilatation des coronaires ou arythmie), une réévaluation cardiaque avec NT-proBNP, troponines, ECG ou échographie cardiaque doit être considérée selon l'évolution du patient et discuté avec le spécialiste en cardiologie.

Une augmentation des NT-proBNP après le début du traitement immunomodulateur chez un patient avec une évolution clinique favorable n'est pas une indication en soi de reconstrôler plus rapidement à l'aide d'une échographie cardiaque (à discuter avec le cardiologue au besoin).

Si on détecte une atteinte cardiaque (dysfonction myocardique ou dilatation des coronaires ou arythmie), le suivi nécessaire est déterminé par le consultant en cardiologie. Il inclut typiquement une échographie cardiaque, ECG, NT-proBNP et troponines à 3 jours d'évolution. Puis, à plus long terme, à 2 semaines, 1, 3, 6 et 12 mois d'évolution.

## Myocardite-péricardite post-vaccin à ARNm contre la COVID-19

### *Épidémiologie*

([Gouvernement du Canada 3 juin 2021](#); [Gouvernement du Canada 15 novembre 2021](#))

Des cas de myocardite-péricardite ont été rapportés après la vaccination contre le SARS-CoV-2. Quoique l'association avec les vaccins ARNm ne soit pas parfaitement établie, les cas surviennent habituellement moins d'une semaine après la deuxième dose de vaccin. La survenue après la première dose est aussi rapportée, mais est plus rare. Les garçons sont plus souvent touchés que les filles surtout parmi les adolescents et les jeunes adultes. L'Agence de santé publique du Canada effectue une surveillance passive de ces cas. En date du 24 septembre 2021, 812 cas (apparition entre 5 heures et 92 jours après la dose) ont été rapportés.

### *Manifestations cliniques*

Apparition aiguë de douleur précordiale, palpitations, dyspnée, syncope, fatigue ou diaphorèse. La plupart des cas sont bénins et les symptômes disparaissent complètement avec un traitement de support.

## Investigations

ECG et troponines devant la suspicion de myocardite-péricardite liée au vaccin. Si l'ECG est anormal (anomalie du segment ST, bloc de conduction), ou si les troponines (troponines I hautes sensibilités faites au CHUSJ) sont élevées (10 fois la limite supérieure de la normale, qui est de 30 ng/L au CHUSJ), une échocardiographie cardiaque est recommandée dans les 48 heures chez les patients stables et immédiatement chez les patients instables. L'échocardiographie peut être considérée prioritaire en cas d'anomalies à l'ECG ou de troponines en progression rapide. Une imagerie par résonance magnétique (IRM cardiaque) peut être considérée dans certains cas selon l'avis du cardiologue.

Les patients avec péricardite ont habituellement un ECG anormal (sus-décalages ST diffus) et des troponines normales à légèrement élevées. Les patients avec myocardite ont un ECG anormal (sus-décalages ST diffus, sous décalage ST, allongement du QTc, bloc de conduction, micro-voltage QRS, onde Q d'infarctus), des troponines très élevées (jusqu'à 20 000) et une fonction myocardique ventriculaire déprimée.

Dans le diagnostic différentiel, on retrouve les myocardites-péricardites d'origine infectieuse (ex. : entérovirus, COVID-19 aiguë), post-infectieuses (MIS-C, RAA), ou rhumatologiques (incluant des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires).

## Traitement

- Repos
- AINS (naproxène ou ibuprofène) à valider selon le stade de grossesse si femme enceinte);
- Colchicine si présence de péricardite (à discuter avec le cardiologue, ou le médecin de MIGO si femme enceinte);
- Immunoglobulines intraveineuses ou immunomodulateurs à considérer dans les cas sévères;
- Traitement de support hémodynamique (ex. : diurétiques, inotropes si instabilité hémodynamique) et ventilatoire.

## Suivi

Tous les cas seront suivis jusqu'à 6 à 12 mois après l'épisode par le service de cardiologie. Tout cas de myocardite-péricardite inexplicite survenu après une ou deux doses de vaccin contre le SARS-CoV-2 devrait être déclaré à la santé publique comme effet indésirable potentiel de la vaccination. Le lien de causalité n'a pas besoin d'être établi ou prouvé pour déclarer. Au CHUSJ, la déclaration d'effets indésirables dus à la vaccination peut être faite auprès de [Sophie Bouchard](#), infirmière de recherche, monitrice du projet IMPACT, poste 5862.

Suivant une myocardite-péricardite, après une première dose de vaccin contre le SARS-CoV-2, il n'est pas recommandé de donner une deuxième dose en raison des données actuellement limitées. Par contre, une histoire antérieure de myocardite ou de péricardite non reliée au vaccin contre le SARS-CoV-2 n'est pas une contre-indication aux vaccins ARNm si le tableau est résolu, ce qui doit être déterminé avec le cardiologue.

Participation aux exercices physiques : Après un tableau de myocardite, il est recommandé de suspendre les efforts et exercices physiques pour une période allant de 1 à 6 mois (à déterminer par le cardiologue) dans la majorité des cas. Dans les situations de cardiomyopathie dilatée persistante, cette période sera dictée par la sévérité de la dysfonction cardiaque ou de l'arythmie qui pourrait s'y associer.

# Références

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.* 2022;22(5):622-635.

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900751-9>

Ader F. et coll. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *LANCET Infect Dis* 2022;22(2): 209-221.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534511/>

Ali K. et coll. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada : a randomized controlled trial. *CMAJ* 2022;194(7) :e242-E251.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045989/>

Alsaied T. et coll. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2021;143(1):78-88.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166178/>

American Pharmacists Association. Adult Drug Information Handbook. Lexicomp 30<sup>e</sup> édition. 2021.

(APES) Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et Fédération des médecins spécialistes du Québec. Guide de l'usage optimal des héparines de faible poids moléculaire pour les patients obèses et les patients insuffisants rénaux. 2017

<https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/publications-conjointes/20170802-guide-heparines.pdf>

Beigel JH. et coll. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Pré-publication. *NEJM* 22 mai 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>

Bérard RA. et coll. Le syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant ayant un lien temporel avec la COVID-19. Société canadienne de pédiatrie, Document de principes, 9 juin 2021.

<https://www.cps.ca/fr/documents/position/SIME>

Bhuiyan MU. et coll. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years : A systematic review and meta-analysis. *Science Direct* 2021;39(4) :667-677.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X2031570X?via%3Dihub>

Canadian Pediatric Society Surveillance Project 2020 (CPSP). COVID-19 case definition. Consulté 22 septembre 2020.

<https://www.cpsp.cps.ca/uploads/studies/COVID-19-case-definition-rev-06-2020.pdf>

Cantini F. et coll. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect.* 2020;81(4):647-679.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313480/>

Cavalli G. et coll. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation : a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* 2020;2 :e325-31.

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2665-9913%2820%2930127-2>

Centre for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 14 mai 2020.

<https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>

Chiefs Investigators of the RECOVERY Trial on lopinavir-ritonavir. Statement. No clinical benefice from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. University of Oxford. 29 juin 2020.

[https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020\\_final.pdf](https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020_final.pdf)

Cuker A. et coll. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* 2021;5(3):872-888.

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/3/872/475154/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-on>

Drouin O. et coll. Characteristics of children admitted to hospital with acute SARS-CoV-2 infection in Canada in 2020. *CMAJ* 2021;193(38) :E1483-E1493

<https://www.cmaj.ca/content/cmaj/193/38/E1483.full.pdf>

Elias MD. et coll. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19 : A Survey from the International Kawasaki Disease Registry. Pré-publication. *CJC Open* 2020; 11 septembre 2020.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7484693/pdf/main.pdf>

Farrar DS. et coll. Risk factors for severe COVID-19 in hospitalized children in Canada : A national prospective study from March 2020-May 2021. Pré-publication. *BMJ* 7 avril 2022.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.06.22273409v1>

Feldstein LR. et coll. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-46.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2021680?articleTools=true>

Ferrara G. et coll. Anakinra for treatment-resistant Kawasaki disease : Evidence from a Literature Review. *Pediatric Drugs*. 3 septembre 2020.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-020-00421-3>

Glaxo, Smith, Kline. Primary endpoint met in COMET-TAIL Phase III trial evaluating intramuscular administration of sotrovimab for early treatment of COVID-19. Communiqué de presse 12 novembre 2021.

<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/primary-endpoint-met-in-comet-tail-phase-iii-trial-evaluating-intramuscular-administration-of-sotrovimab-for-early-treatment-of-covid-19/>

Goldman JD. et coll. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(19):1827-1837.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2015301>

Gottlieb RL. et coll. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med. 2022;386(4):305-315

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116846>

Göttinger F. et coll. COVID-19 in children and adolescents in Europe : a multinational, multicentre cohort study. The Lancet 2020; publié en ligne 25 juin 2020.

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-4642%2820%2930177-2>

Gouvernement du Canada. Effets secondaires signalés après la vaccination contre la COVID-19 au Canada. 15 novembre 2021.

<https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/securite-vaccins/>

Gouvernement du Canada. Rapports de myocardite ou péricardite après l'administration du vaccin contre la COVID-19: Communiqué aux professionnels de la santé. 3 juin 2021

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/rapports-myocardite-pericardite-apres-administration-vaccin-communique-professionnels-sante-3-juin-2021.html>

Gupta A. et coll. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2022;327(13):1326-1246.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2790246>

Hammond J. et coll. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 2022;386(15):1397-1408.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118542>

Henderson LA. et coll. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARs-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19 : Version 2. Arthritis Rheumatol 2021;73(4) :e13-e29.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33277976/>

Hermine O. et coll. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021;181(1):32-40.

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772187>

Hoang A. et coll. COVID-19 in 7780 pediatric patients : A systematic review. EClinicalMedicine, The Lancet 2020;24. 1<sup>er</sup> juillet 2020.

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2820%2930177-2>

Horby P. et coll. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. N Engl J Med. 17 juillet 2020.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/pdf/NEJMoa2021436.pdf>

Horby, PW. et coll. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. Medrxiv.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>

Huet T. et coll. Anakinra for severe forms of COVID-19 : a cohort study. The Lancet Rheumatology 2020;2(7) :E393-E400.

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2665-9913%2820%2930164-8>

Iba T. et coll. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. Pré-publication. Crit Care Med 26 mai 2020.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255402/pdf/ccm-publish-ahead-of-print-10.1097.ccm.0000000000004458.pdf>

INESSS. Algorithme de traitements contre la COVID-19 en ambulatoire pour les personnes à risque élevé de complications. Décembre 2022.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Algorithme\\_traitement\\_COVID\\_ambulatoire\\_VF.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Algorithme_traitement_COVID_ambulatoire_VF.pdf)

INESSS. COVID-19 et Anticoagulants en dose thérapeutique. Réponse en continu. 7 décembre 2021.

<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/anticoagulants-en-dose-therapeutique.html>

INESSS. COVID-19 et anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2. Réponse en continu. 23 décembre 2021.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_INESSS\\_Ac\\_neutralisant\\_SARS-CoV-2.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Ac_neutralisant_SARS-CoV-2.pdf)

INESSS. COVID-19 et problèmes d'odorat et de goût sans congestion nasale. Réponse rapide. 17 mai 2021.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_anosmie\\_severe\\_BRUTALE\\_perte\\_gout\\_sans\\_obstruction\\_nasale.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_anosmie_severe_BRUTALE_perte_gout_sans_obstruction_nasale.pdf)

INESSS. COVID-19 et biothérapies ciblant la voie de l'interleukine 1. Réponse rapide. 2 juin 2020.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_INESSS\\_biotherapie\\_IL-1.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_biotherapie_IL-1.pdf)

INESSS. COVID-19 et biothérapies dirigées contre l'interleukine 6 ou son récepteur. Réponse en continu. 17 mai 2021

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_Anti-IL-6.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Anti-IL-6.pdf)

INESSS. COVID-19 et Chloroquine/hydroxychloroquine. Réponse rapide. 15 juin 2020.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Chloroquine\\_final.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Chloroquine_final.pdf)

INESSS. COVID-19 et corticostéroïdes systémiques. Réponse en continu. 29 octobre 2020.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_INESSS\\_Corticosteroides.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Corticosteroides.pdf)

INESSS. COVID-19 et grossesse. Réponse rapide. 6 juillet 2021.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_Grossesse-allaitement.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Grossesse-allaitement.pdf)

INESSS. COVID-19 et IECA. Réponse rapide. 20 mars 2020.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_IECA.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_IECA.pdf)

INESSS. COVID-19 et inhibiteurs des janus kinases (JAK) Réponse rapide. 22 décembre 2021

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_JAKi.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_JAKi.pdf)

INESSS. COVID-19 et Lopinavir/Ritonavir. Réponse rapide. 8 juillet 2020.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_LOPINAVIR-RITONAVIR\\_KALETRAMC\\_.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_LOPINAVIR-RITONAVIR_KALETRAMC_.pdf)

INESSS. COVID-19 : manifestations cutanées (lésions de type perniose, lésions associées à des dommages vasculaires et autres types de lésions). Réponse rapide. 12 mai 2020.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_INESSS\\_Manifestations\\_cutanees.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Manifestations_cutanees.pdf)

INESSS. COVID-19 : Signes et symptômes. Réponse rapide. 3 novembre 2021.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_INESSS\\_Signes-Symptomes.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Signes-Symptomes.pdf)

INESSS. COVID-19 et Remdésivir. Réponse en continu 17 mars 2022.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19\\_remdesivir.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_remdesivir.pdf)

INESSS. COVID-19 : Traitements avec la combinaison tixagévimab/cilgavimab ou le sotrovimab. Octobre 2022.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Fiche\\_Ac\\_neutralisants\\_FR\\_VF.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Fiche_Ac_neutralisants_FR_VF.pdf)

INESSS. COVID-19 et Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid). Réponse rapide, 8 novembre 2022.

<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/nirmatrelvir-/ritonavir-paxlovid.html>

INESSS. Tixagévimab/cilgavimab (Evusheld) en prophylaxie préexposition. Mise à jour du 16 décembre 2022.

<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/tixagevimab-/cilgavimab-evusheld-en-prophylaxie-preexposition.html>

INESSS. Usage du nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid<sup>MC</sup>). Octobre 2022.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID\\_19\\_Outil\\_Paxlovid\\_VF.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID_19_Outil_Paxlovid_VF.pdf)

INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P et coll. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325(16) :1620-1630.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777829>

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Données COVID-19 par vague selon l'âge et le sexe au Québec. Consulté le 26 octobre 2021.

<https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/age-sexe>

Institut national de la santé publique du Québec (INSPQ). Données sur les variants du SRAS-CoV-2 au Québec. 7 décembre 2022.

<https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/variants>

Jiang L. et coll. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. The Lancet Infect Dis 2020, publié en ligne 17 août 2020.

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2820%2930651-4>

Kalil AC. et coll. ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2031994?articleTools=true>

Lamontagne F. et coll. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 4 septembre 2020.

<https://www.bmj.com/content/bmj/370/bmj.m3379.full.pdf>

Lee TC. et coll. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 : An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Pré-publication. BMJ 23 janvier 2022.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.22.22269545v1.full.pdf+html>

Levin MJ. et coll. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022, publié en ligne 20 avril 2022.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443106/>

López-Medina E. et coll. 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.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>

Lu X. et coll. SARS-CoV-2 Infection in Children. NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2005073  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005073>

Mancia G. et coll. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. Pré-publication. NEJM 2020; 1 Mai 2020.  
[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2006923?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2006923?query=featured_home)

Marconi VC. et coll. 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;31;S2213-2600(21)00331-3.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8409066/>

Mayer C. et coll. Monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab in pregnancy for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Obstet Gynecol 2021;138(6):937-9.  
[https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2021/12000/Monoclonal\\_Antibodies\\_Casirivimab\\_and\\_Imdevimab\\_in.20.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2021/12000/Monoclonal_Antibodies_Casirivimab_and_Imdevimab_in.20.aspx)

McArdle AJ. et coll. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. N Engl J Med 2021;385(1) :11-22.  
[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2102968?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2102968?query=featured_home)

Mehra MR. et coll. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. Pré-publication. NEJM 1 Mai 2019.  
[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007621?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007621?query=featured_home)

Mehta N. et coll. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for Coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 5(9) :1020-1026.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936273/>

Micromedex. Baricitinib. In: Dosing and Indications. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022. Consulté le 11 février 2022. Disponible à [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).

Montgomery H. et coll. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2022;10(10):985-996.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9173721/>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline. Sections spécifiques à la pneumonie. Site visité le 3 novembre 2021.  
<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/EaJZpj>

National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Mise à jour le 16 décembre 2021.  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Corticosteroids. Mise à jour 19 octobre 2021.

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>

Organisation mondiale de la santé. Corticosteroids for COVID-19. Mise à jour 2 septembre 2020. Consulté 14 septembre 2020.

<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>

Organisation mondiale de la santé. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 15 mai 2020.

<https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

Ouldali N. et coll. Association Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory syndrome in Children. JAMA 2021; 325(9): 855-64.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776054>

Oyungerel B. et coll. Estimating the extent of true asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission : systematic review and meta-analysis. Pré-publication. BMJ 2020; 15 Mai 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097543v1>

Pan H. et coll. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results N Engl J Med 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2023184>

Pan L. et coll. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Pré-publication. AJG 2020.

[https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID\\_Digestive\\_Symptoms\\_AJG\\_Preproof.pdf](https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID_Digestive_Symptoms_AJG_Preproof.pdf)

Panetta L. et coll. Clinical Characteristics and Disease Severity Among Infants With SARS-CoV-2 Infection in Montréal, Québec, Canada. JAMA Network Open. 2020; 3(12) :e2030470.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2774096>

Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group (PALICC). Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med 2015;16(5):428-439.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5253180/pdf/nihms840146.pdf>

Pham-Huy A. et coll. Utilisation et incidence des agents biologiques à base d'anticorps monoclonaux durant la grossesse. JAMC 2021;193(39):E1537-44.

<https://www.cmaj.ca/content/cmaj/193/39/E1537.full.pdf>

RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2022;399:665-76.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00163-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00163-5/fulltext)

RECOVERY trial. News RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19. 5 mars 2021.

<https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>

Reis G. et coll. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(18):1721-1731.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115869>

REMAP-CAP Investigators, Gordon AC et coll. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. Prépublication 25 février 2021. N Engl J Med. 2021;NEJMoa2100433.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100433>

Reynolds HR. et coll. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. Prépublication. NEJM 2020; 1 Mai 2020.

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2008975?query=featured\\_coronavirus](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2008975?query=featured_coronavirus)

Riphagen S. et coll. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet 2020; 395 (10237): 23-9.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620310941?via%3Dihub>

Rosas I. et coll. Tocilizumab in Hospitalized Patients With Severe Covid-19 Pneumonia. Prépublication 25 février 2021. N Engl J Med. 2021;NEJMoa2028700.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2028700?articleTools=true>

Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Consulté février 2021.

<https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>

Salama C. coll. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021;384(1):20-30.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2030340?articleTools=true>

Salvarani C. et coll. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. A randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021;181(1):24-31.

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772186>

Santé Canada. Autorisation avec conditions de l'utilisation au Canada du remdésivir pour le traitement de patients ayant de graves symptômes de COVID-19. Consulté 28 juillet 2020.

<https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73621a-fra.php>

Sethuraman N. et coll. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. Pré-publication. JAMA 2020; 6 Mai 2020 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>

Société canadienne de pédiatrie. The acute management of paediatric coronavirus disease 2019 (COVID-19). Position statement. Mise à jour 3 mai 2021.  
<https://www.cps.ca/en/documents/position/the-acute-management-of-paediatric-coronavirus-disease-2019covid-19>

Société canadienne de pédiatrie. Canadian Paediatric Society Surveillance Program (CPSP 2020).  
<https://www.cpsp.cps.ca/>

Son MBF. et coll. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes. N Engl J Med 2021;385(1) :23-34.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2102605?query=TOC&cid=NEJM%20eToc.%20June%202017,%202021%20DM120227%20NEJM%20Subscriber&bid=502390630>

Son AC. et coll. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19 : The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021. Publié en ligne le 7 octobre 2021.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785004>

Spinner CD. et coll. 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.  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871>

Spyropoulos AC. et coll. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med publié en ligne 7 octobre 2021.  
[https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785004?utm\\_campaign=articlePDF&utm\\_medium=articlePDFlink&utm\\_source=articlePDF&utm\\_content=jamainternmed.2021.6203](https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2785004?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamainternmed.2021.6203)

Stattin K. et coll. Inadequate prophylactic effect of low-molecular weight heparin in critically ill COVID-19 patients. Journal of Critical Care 2020;60:249-252.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7470731/pdf/main.pdf>

Stebbing J. et coll. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. Sci Adv. 2021;7(1):eabe4724.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7775747/pdf/abe4724.pdf>

Stone JH. et coll. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020;383(24) :2333-44  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2028836?articleTools=true>

Tanaka T. et coll. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy. 2016; 8(8):959-70 DOI: [10.2217/imt-2016-0020](https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020)

Tang N. et coll. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Pré-publication. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; Mar 27 DOI: [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817)

Tardif JC. et coll. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. Prépublication 27 janvier 2021. BMJ. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1>

Thachil J. et coll. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19 : Communication from the ISTH SSC on fibrinolysis. J Thromb Haemost 2020;18 :2408-2411. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14956>

The COVID STEROID 2 Trial Group. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia. JAMA 2021;326(18) :1807-1817. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785529#:~:text=Findings%20In%20this%20randomized%20trial,difference%20was%20not%20statistically%20significant.>

The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators, Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021;385(9) :790-802. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105911>

The RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2021;397:2049-59. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2900897-7>

The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 384(8): 693-704. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2021436?articleTools=true>

Tomazini BM. et coll. 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 :1307-1316. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770277>

Toubiana J. et coll. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. Pré-publication. BMJ 2020: 14 Mai 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097394v1>

Verdoni L. et coll. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Pré-publication. Lancet 2020; 13 Mai 2020.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067362031103X?via%3Dihub>

Villar J. et coll. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020;8(3):267-276.  
doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5.  
[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(19\)30417-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(19)30417-5/fulltext)

Wang Y. et coll. Remdesivir in adults with severe COVID-19 : a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Pré-publication. Lancet 2020, 29 Avril 2020.  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)

Ward JL. et coll. Risk factors for PICU admission and death among children and young people hospitalized with COVID-19 and PIMS-TS in England during the first pandemic year. Nature medicine 2021. Publié en ligne le 20 décembre 2021.  
<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01627-9>

WHO solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomized trial and updated meta-analyses. Pré-publication. Lancet 2 mai 2022.  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00519-0/fulltext#.YnEGZEOZ0JQ.twitter](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00519-0/fulltext#.YnEGZEOZ0JQ.twitter)

Wilhelm A. et coll. Antibody-Mediated Neutralization of Authentic SARS-CoV-2 B.1.617 Variants Harboring L452R and T478K/E484Q. Viruses 2021;13(9):1693.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8473269/>

Women's Health Research Institute at BC Women's. Canadian Surveillance of COVID-19 in Pregnancy: Epidemiology, Maternal and Infant Outcomes. Consulté mars 2021.  
<https://ridprogram.med.ubc.ca/cancovid-preg/>

Woodruff RC. et coll. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. Pediatrics 2022;149(1) : e2021053418.  
<https://publications.aap.org/pediatrics/article/149/1/e2021053418/183463/Risk-Factors-for-Severe-COVID-19-in-Children>

Xu X. et coll. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. 2020  
chinaXiv:202003.00026

# Autres ressources

## Feuilles d'ordonnances pré-imprimées (FOPR)

Ces documents doivent être approuvés par le sous-comité COVID. Le sous-comité est d'avis que les FOPR ne sont pas un bon moyen de communiquer de l'information. Le guide clinique doit être considéré comme la principale ressource à consulter. Il sera mis à jour régulièrement.

Liste des FOPR approuvées:

[FOPRC – 1875 – Test diagnostic pour le virus du SARS-CoV-2 par écouvillon nasopharyngé](#)

[FOPREC – 1876 – Arrêt de travail ou d'activité – test positif au SARS-CoV-2 \(COVID-19\)](#)

[FOPRI – 1878 – Urgence – COVID-19](#)

[FOPRI – 2000 – Obstétrique-gynécologie – Hospitalisation pour la COVID-19](#)

## Quelques sites de documentation

Uptodate est gratuit : <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>

INESSS page COVID-19 : <https://www.inesss.qc.ca/covid-19.html>

National Institutes of Health (NIH) : <https://www.nih.gov/coronavirus>

Centre for Disease Control and Prevention (CDC) : <https://www.coronavirus.gov>

# Annexe

## COVID-19 (CORONAVIRUS)

Consignes à suivre pour les enfants atteints de la COVID-19  
ou en attente du résultat d'un test pour la COVID-19

### En attente du résultat d'un test pour la COVID-19

Le résultat vous sera communiqué par téléphone dans les prochains jours, qu'il soit positif ou négatif. Les résultats sont communiqués 7 jours/7 et même les jours fériés. Dans l'attente du résultat d'un test pour la COVID-19, votre enfant doit demeurer en isolement à la maison.

La Direction régionale de santé publique de Montréal recommande que tous les enfants asymptomatiques de la bulle familiale (fratrie) soient placés en isolement si un membre de la bulle familiale a des symptômes et est en attente du résultat d'un test pour la COVID-19.

Si un membre de la bulle familiale présente ou développe des symptômes (toux, fièvre, mal de gorge, mal de tête, vomissements, etc.), il doit se placer en isolement et planifier un dépistage. Pour trouver une clinique de dépistage, nous vous invitons à consulter le [www.santemontreal.qc.ca/coronavirus-depistage](http://www.santemontreal.qc.ca/coronavirus-depistage) ou à contacter la ligne info-COVID au **1 877 644-4545**.

### Résultat négatif (COVID non détecté)

S'il obtient un résultat négatif, votre enfant pourra réintégrer l'école ou la garderie lorsque sa fièvre sera résolue, ou lorsque ses symptômes se seront améliorés. Aucun document ne devrait être requis pour que votre enfant puisse retourner à l'école ou à la garderie après un test de dépistage si le résultat est négatif et que votre enfant n'a pas reçu de consignes d'isolement. Si l'école ou la garderie de votre enfant vous demande tout de même une preuve de résultat négatif afin de pouvoir réintégrer l'établissement, nous vous prions de contacter le service des archives médicales de l'hôpital au 514-345-4627.

### Résultat positif (COVID détecté, cas confirmé)

Si votre enfant reçoit un résultat positif à un test pour la COVID-19, il doit demeurer en isolement à la maison, ainsi que tous les membres de la maisonnée. Les cas confirmés doivent demeurer en isolement pour une période de 10 jours après la date de début de leurs symptômes. Les contacts étroits d'un cas confirmé doivent rester en isolement pendant au minimum 14 jours, vérifier l'apparition de symptômes et se faire dépister advenant l'apparition de symptômes. La durée d'isolement des contacts étroits est déterminée par la santé publique et peut s'étendre au-delà de 14 jours s'il n'est pas possible de bien s'isoler du cas confirmé. Pour plus d'information, veuillez consulter le <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/coronavirus-2019/> ou contacter la ligne info-COVID au **1 877 644-4545**.

## Consignes générales

- Assurez-vous que votre enfant demeure bien hydraté. Si nécessaire, favorisez des petits boires fréquents.
- Poursuivez la médication usuelle de votre enfant.
- Poursuivez l'hygiène nasale (ex. sinus rinse) régulièrement, au besoin.
- Si votre enfant présente de la fièvre, nous recommandons l'utilisation de l'acétaminophène (Tylenol<sup>MC</sup>, Atasol<sup>MC</sup>, Tempra<sup>MC</sup>, marques maison de chaînes et de bannières) aux 4 à 6 heures, en respectant les doses recommandées et les contre-indications.
- Si votre enfant est âgé de 6 mois ou plus et que sa fièvre persiste, l'ibuprofène (Advil<sup>MC</sup>, Motrin<sup>MC</sup>, marques maison de chaînes et de bannières) peut être utilisé en plus de l'acétaminophène, aux 6 à 8 heures au besoin, en respectant les doses recommandées et les contre-indications\*.

\*Il n'existe aucune preuve scientifique que les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène aggravent l'infection de la COVID-19.

## Reconsultez à l'urgence si votre enfant présente l'un des symptômes suivants :

- Difficulté à respirer (respiration rapide, tirage important)
- Difficulté à boire ou vomissements/diarrhées importants avec signes de déshydratation (bouche sèche, moins de 4 mictions par 24h, yeux cernés, absence de larmes)
- Somnolence
- Persistance de fièvre 3 jours après la consultation initiale

**Si votre enfant est atteint de la COVID-19 ou est en attente du résultat d'un test pour la COVID-19, veuillez s'il-vous-plaît le préciser au personnel dès votre arrivée à l'urgence**

Ligne d'information sur la COVID-19 du gouvernement du Québec destinée à la population, du lundi au vendredi entre 8h et 18h et le samedi et dimanche entre 8h30 et 16h30 : **1 877 644-4545**

Dernière mise à jour : 26 janvier 2021



<https://www.chusj.org/ConsignesRetour>

# COVID-19 (CORONAVIRUS)

## Instructions to follow for children with COVID-19 or for children awaiting their COVID-19 test result

### **If you are waiting for your child's COVID-19 result:**

The result of your child's COVID-19 test will be communicated to you by telephone in the coming days, whether it is positive or negative. Results are usually communicated to families 7 days a week including on holidays. While awaiting the test results, your child should remain in isolation at home.

The Montreal public health agency recommends that all asymptomatic children within the same bubble (brothers and sisters) be placed in isolation if another member of the family bubble has symptoms and is awaiting a COVID-19 result.

If a member of the family bubble presents or develops symptoms (cough, fever, sore throat, headache, vomiting, etc.), they must immediately isolate and schedule a COVID-19 test. To find a COVID-19 testing clinic, please visit <https://santemontreal.qc.ca/en/public/coronavirus-covid-19/testing-covid-19-in-montreal/> or contact the info-COVID telephone line at **1-877-644-4545**.

### **Negative COVID-19 result (COVID not detected)**

If your child has a negative COVID-19 result, they can return to school or daycare once fever has resolved, or once their symptoms have improved. No official document is necessary for your child to be able to return to school or daycare if the result of the COVID-19 test is negative. If your child's school or daycare asks for proof of a negative COVID-19 test result, please contact the archives of the hospital at the following number: **514-345-4627**.

### **Positive result (COVID detected, confirmed case)**

If your child receives a positive COVID-19 result, they must remain in isolation at home, along with all family members residing in the same home. Confirmed cases must remain in isolation for 10 days after the onset of symptoms. Close contacts of a confirmed case must remain in isolation for a minimum of 14 days, must watch for the onset of symptoms and get tested should symptoms arise. The duration of isolation for close contacts of a confirmed case is determined by the public health agency and may extend beyond 14 days if it is not possible to isolate the confirmed case adequately. For more information, please visit <https://www.quebec.ca/en/health/health-issues/a-z/2019-coronavirus/> or contact the info-COVID line at **1 877 644-4545**.

## General instructions:

- Ensure that your child is well hydrated. If necessary, give small but frequent quantities to your child.
- Continue your child's usual medication.
- Continue nasal hygiene (ex: sinus rinse) regularly, and as necessary.
- If required, we recommend the use of acetaminophen (ex. Tylenol™, Atasol™, Tempra™, private brands) as a first line to relieve fever, respecting the doses recommended according to weight and respecting any contraindications.
- If your child is over the age of 6 months and their fever persists after a few doses of acetaminophen given every 4-6 hours regularly, ibuprofen (eg Advil™, Motrin™, private brands) can be used, along with acetaminophen, while respecting the recommended doses and contraindications.\*

\*There is no scientific proof that anti-inflammatory medications such as ibuprofen worsen COVID-19 infections.

## Please come back to the emergency department if your child presents any of the following symptoms:

- Difficulty breathing (rapid breathing, laboured breathing)
- Difficulty drinking or significant diarrhea with signs of dehydration (dry mouth, less than 4 urinations in 24 hours, sunken eyes, lack of tears)
- Drowsiness
- Persistent fever 3 days after the initial consultation

**If your child has COVID-19 or is awaiting the test result for COVID-19, please advise the staff members as soon as you arrive in the emergency department.**

The Government of Québec COVID-19 general public information line is open from Monday to Friday, 8 a.m. to 6 p.m. and on weekends from 8:30 a.m. to 4:30 p.m.: **1 877 644-4545.**

Last update: January 26, 2021



<https://www.chusj.org/CORPO/files/af/af688961-d6e8-4d67-ac66-41c40ba429ce.pdf>