

## Pour les patients hospitalisés en service de Médecine

CHU Clermont-Ferrand

C. JACOMET, N. MROZEK, C. RICHAUD, C. THEIS, M. VIDAL, C. CHATRON, F. TAVANI, M. RUIVARD, J. SCHMIDT

### Astreinte COVID 04.73.75.10.00

#### ❖ Précautions gouttelettes et contact

Asymptomatique : 7 Jours, Symptomatique mais sans O2 : 10 Jours, O2 et/ou immunodéprimé: 21 Jours

#### ❖ Surveillance : Attention dissociation clinique/sat et pO2

#### ❖ Oxygénothérapie

Lunettes à O2 (jusqu'à 6L/mn), Masque sans réservoir (6-8L/mn), Masque avec réservoir (≥9L/mn)

#### Objectifs de SpO2 :

>94% chez les patients « standards »,

SpO2 90- 92% pour insuffisants respiratoires chroniques

#### Appeler la réanimation dès que 6L d'O2/mn

#### ❖ Nutrition/Mobilisation

A évaluer systématiquement, **2 CNO/ jour** pour tout patient.

Mobilisation quotidienne des patients.

#### ❖ Antibiothérapie

#### Une antibiothérapie systématique n'est pas recommandée.

Les surinfections bactériennes sont rares.

#### Si surinfection bactérienne :

- Pour les formes non graves : amoxicilline + acide clavulanique

Allergie bêta-lactamines : pristinamycine.

#### - Pour les formes graves

(avec désescalade dès documentation microbiologique) :

C3G injectable (céfotaxime) ± macrolide ± Linezolid

**Durée AB** : 5 Jours si évolution favorable à J3, sinon 7 J

Augmentation mineure des surinfections fongiques

(Aspergillose) en réanimation.

#### ❖ Déplétion / Hydratation

Hydratation très prudente, diurétiques à discuter au moindre doute pour une surcharge.

#### ❖ Anticoagulation

##### • Patient sous AOD ou AVK : pas de relai systématique

Relai envisagé en cas d'interactions à risque hémorragique (ritonavir (contenu dans PALOVID®) et AOD) ou à risque de déséquilibre majeur de l'INR (AVK) ou en cas de contre-indication temporaire (AOD, AVK)

En cas de relai, si possible vers HBPM curatif (HNF si Cl creat < 15 ml/lmin), posologie à adapter au risque hémorragique.

##### • Patients sans anticoagulation à l'admission : rechercher systématiquement FdR thromboemboliques majeurs :

- Cancer actif/et ou métastatique
- ATCD personnels récents spontanés ou provoqués d'évènement thromboembolique. Thrombophilie documentée
- IMC >30
- Autres : âge >70 ans, alitement prolongé, postpartum <3 mois, contraception orale combinée...)

##### • Patient avec IMC < 20 : Limiter la prévention à 1 injection d'énoxaparine 4000 UI/j, quel que soit l'appréciation du risque thrombotique (sur-risque hémorragique).

#### ♥ Anticoagulation à initier aux doses préventives selon tableau en infra pendant toute la durée d'hospitalisation (à discuter si séjour > 10j)

#### ♥ Anticoagulation à poursuivre aux doses préventives en cas de retour à domicile selon le degré de mobilité / persistance du syndrome inflammatoire biologique.

Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	<b>HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux</b> <small>(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 2500 UI/24h SC si Clcr &gt;20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr &gt;50 ml/min)</small>			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> avec FDR*	<b>HBPM à dose curative</b> par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h.  HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO  Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Thromboses itératives de catheter ou de filtre d'EEK				
Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L)				
Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml)				
ECMO				
Traitement anticoagulant au long cours				

\*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...  
 Clcr : clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée  
 NB: le risque faible n'est pas représenté

❖ **Traitement spécifique de la COVID-19**

**PATIENTS NON OXYGENODEPENDANTS :**

**TRAITEMENT UNIQUEMENT SI PATIENT à risque de forme sévère ET symptomatique ET dans un délai de 5 jours suivant le début des symptômes (et non de la PCR)**

**PATIENT A RISQUE de forme sévère :**

**Patients à très haut risque :**

*Campagne de rappel vaccinal à l'automne ET au printemps*

- **Immunodéprimés, quel que soit l'âge et l'état vaccinal :** Transplantés, cancers en cours chimiothérapie < 12 mois, immunosuppresseurs (dont corticoïdes et anti-CD20), PVIH CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, déficits immunitaires primitifs, maladies rénales chroniques sévères (DFG < 30mL/min), poly-pathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organe, maladies rares (Filières de Santé Maladies Rares 2020), trisomie 21
- **Age > 80 ans et rappel de vaccination datant de plus de 6 mois**

**Patients à haut risque : Au moins 2 conditions parmi les suivantes:**

- Vaccination COVID : aucune ou rappel datant de plus de 6 mois ;
- Age > 65ans;
- Diabète traité de type 1 ou 2,
- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>,
- insuffisance respiratoire quel qu'en soit la cause, BPCO sévère, fibrose pulmonaire,
- Insuffisance rénale chronique, cardiopathie ischémique, hypertensive et/ou insuffisance cardiaque, affection hépatique chronique ou cirrhose, antécédent d'accident vasculaire cérébral, démence, trouble psychiatrique, hémoglobinopathie sévère

**1<sup>ERE</sup> INTENTION Haut risque et Très Haut risque :**

**PAXLOVID® (Nirmatrelvir + Ritonavir): dans les 5 premiers jours du début des symptômes**

- **Durée = 5 jours pour les patients à haut risque et > 80 ans**
- **Durée = 10 jours pour les patients à très haut risque immunodéprimés**

**DFG > 60 ml/min :** 300 mg Nirma/100 mg Rito x 2/j 5jours ou 10 jours

**30 < DFG < 60 ml/min :** 150 mg Nirma/100 mg Rito x 2/j 5j ou 10 jours

**DFG < 30 ml/min ou HD :** 300 mg Nirma/100 mg Rito J1 puis 150 mg Nirma/100 mg Rito x 1 J2-J5 ou J2-J10

**ATTENTION AUX INTERACTIONS :**

<https://www.covid19-druginteractions.org/checker> ou site de la SFPT

*Remarque : ne pas utiliser chez Ins hépatique sévère*

*Grossesse et contraception : PAXLOVID® n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'utilisation de ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés.*

**2<sup>EME</sup> INTENTION si contre-indication à PAXLOVID® :**

- **Si patient à haut risque :**

Pas d'alternative = pas de traitement spécifique

- **Si patient à très haut risque :**

**Remdesivir VEKLURY® avis infectieux si besoin**

Posologie : 200mg J1 puis 100 mg J2 et J3 (durée 3 jours)

Pas de CI ni adaptation de dose si insuffisance rénale.

*Surveiller le BH (ALAT). Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement (si femme en âge de procréer, utiliser une contraception efficace).*

Si remdesivir non possible : **avis infectieux**

## COVID OXYGENODEPENDANT

**Un patient oxygénodépendant à domicile est considéré comme « COVID oxygénodépendant » uniquement si son débit de base en O2 est augmenté**

### DANS TOUS LES CAS : DEXAMETHASONE IV

- Posologie : 6 mg IV par jour
- A PARTIR DE J5 DES SYMPTOMES DE COVID ET NON DE L'OXYGENOTHERAPIE (interrogatoire +++)
- A maintenir tant que le patient est O2 dpdt et pendant une durée maximale de 10 jours
- Posologie 9mg/j si IMC>30
- Traitement *per os* en cas d'impossibilité de traitement IV : prednisone 40 mg/j pendant 7 jours.

## Patient IMMUNOCOMPETENT

**DEXAMETHASONE 6mg/jour (voir encadré ci-dessus)**

**+/- Remdésivir VEKLURY® *Sur avis infectieux***

**Durée totale 5 jours : 200mg (J1 puis 100 mg J1 à J5)**

**A considérer si atteinte COVID au TDM, délai dévolution des symptômes inférieur à 5 jours, CT bas et pas de vaccination.**

***Remdesivir:*** Surveiller le BH (ALAT). Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement (si femme en âge de procréer, utiliser une contraception efficace).

## Patient IMMUNODEPRIME

**Immunodéprimés, quel que soit l'âge et l'état vaccinal =** Transplanté, cancers en cours chimiothérapie < 12 mois, immunosuppresseurs (dont corticoïdes et anti-CD20), PvVIH CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, déficits immunitaires primitifs, maladies rénales chroniques sévères (DFG < 30mL/min), poly-pathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organe, maladies rares (Filières de Santé Maladies Rares 2020), trisomie 21

### ♥ 1<sup>ERE</sup> INTENTION

**DEXAMETHASONE 6mg/jour (voir encadré)  
+ REMDESIVIR 5 jours (200 mg J1 et 100mg J2 à J5)  
+ PAXLOVID® (Nirmatrelvir + Ritonavir) pendant 10 jours**

***Paxlovid®:*** DFG > 60 ml/min : 300 mg Nirma/100 mg Rito x 2/j, 30 < DFG < 60 ml/min : 150 mg Nirma/100 mg Rito x 2/j, DFG < 30 ml/min ou HD : 300 mg Nirma/100 mg Rito J1 puis 150 mg Nirma/100 mg Rito x 1 J2-J10

**ATTENTION AUX INTERACTIONS (à tracer dans le dossier)  
<https://www.covid19-druginteractions.org/checker> ou site de la SFPT**

***Remarque :*** ne pas utiliser chez Ins hépatique sévère  
***Grossesse et contraception :*** PAXLOVID® n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'utilisation de ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés.

***Remdesivir:*** Surveiller le BH (ALAT). Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement (si femme en âge de procréer, utiliser une contraception efficace).

### ♥ 2<sup>EME</sup> INTENTION si contre-indication à PAXLOVID® :

**DEXAMETHASONE 6mg/jour (voir encadré)  
+/- Remdésivir VEKLURY® *Sur avis infectieux***

**Durée totale 5 jours J1 200mg puis 100 mg par jour**

♥ **SI MAUVAISE EVOLUTION OU PATIENT GRAVE D'EMBLEE, DISCUSSION DE PLASMATHERAPIE : AVIS INFECTIEUX**

## COVID PERSISTANT de l'immunodéprimé non oxygénodépendant

**PAXLOVID 10 jours + REMDESIVIR 5 jours (200 mg J1 et 100mg J2 à J5)**  
selon évolution virologique

**PAS de dexaméthasone**

Si mauvaise évolution : discussion de plasmathérapie : **avis infectieux**

**Paxlovid®**: DFG > 60 ml/min : 300 mg Nirma/100 mg Rito x 2/j, 30 < DFG < 60 ml/min : 150 mg Nirma/100 mg Rito x 2/j, DFG < 30 ml/min ou HD : 300 mg Nirma/100 mg Rito J1 puis 150 mg Nirma/100 mg Rito x 1 J2-J10

**ATTENTION AUX INTERACTIONS :**

<https://www.covid19-druginteractions.org/checker> ou site de la SFPT

Remarque : ne pas utiliser chez Ins hépatique sévère

Grossesse et contraception : PAXLOVID® n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. L'utilisation de ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés.

**Remdesivir**: Surveiller le BH (ALAT). Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement (si femme en âge de procréer, utiliser une contraception efficace).

### **Bibliographie :**

Mikulska M et al, Triple Combination Therapy With 2 Antivirals and Monoclonal Antibodies for Persistent or Relapsed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Patients, CID 2023;77 p280-286

Pasquini et al, Dual combined antiviral treatment with remdesivir and nirmatrelvir/ritonavir in patients with impaired humoral immunity and persistent SARS-CoV-2 infection, Hematological Oncology. 2023;41:904–911.

## Quelques notions supplémentaires

- **Prix**

- 1 comprimé de **PAXLOVID®** = 30 euros  
Soit **cure de 5 jours = 30 comprimés = 900 euros**

- 1 flacon de **REMDESIVIR** = 345 euros  
Soit **cure de 3 jours = 4 flacons = 1380 euros**  
**Cure de 5 jours = 6 flacons = 2070 euros**

- Une boîte de PAXLOVID® entamée pour **un patient doit lui être remise en sortie d'hospitalisation pour éviter les ruptures de traitement en ville.** C'est la seule molécule du CHU qui peut être remise au patient en sortie d'hospitalisation.

- ⇒ Bien expliquer au patient sa prise lors de la remise car le blister est dur à comprendre.

- **Blisters de PAXLOVID**

La pharmacie pré découpe les blisters pour une utilisation aisée en service de soins selon la fonction rénale des patients.