

En période de pandémie, nos connaissances médicales sont en évolution permanente. C'est ainsi que des médicaments utilisés initialement ne sont plus administrés et d'autres continuent de l'être mais de manière plus ciblée. Avec le temps, plusieurs études ont permis de préciser les groupes de patients devant ou pouvant recevoir un certain médicament mais c'est au médecin traitant qu'il revient de décider, en âme et conscience, de le prescrire en fonction de la situation individuelle du patient et en concertation avec lui (si c'est possible). Le moment à partir duquel le médicament est prescrit, la dose et la durée du traitement font partie des facteurs déterminants. L'article ci-dessous sur le Remdesivir a pour but d'objectiver les débats simplistes relayés par les médias.

Dr méd. Carlos Quinto, membre du Comité central de la FMH

Remdesivir – dans quels cas son utilisation contre le Covid-19 est-elle indiquée?

Manuel Battegay^a, Nicolas Müller^b, Alexandra Calmy^c

^a Clinique d'infectiologie et d'hygiène hospitalière, Hôpital universitaire de Bâle et Université de Bâle; ^b Clinique d'infectiologie et d'hygiène hospitalière, Hôpital universitaire de Zurich; ^c Unité VIH/sida, service des maladies infectieuses, HUG

L'utilisation de l'antiviral Remdesivir n'a pas seulement fait débat dans les médias suisses; la Société suisse d'infectiologie s'est, elle aussi, penchée sur le sujet en publiant très tôt, sur la base des connaissances du moment, des directives pour une pose de l'indication correcte, adaptées en continu aux nouvelles données scientifiques.

«*Current practice to treat COVID-19 is variable, reflecting large-scale uncertainty*», a écrit l'OMS en décembre 2020, soulignant ainsi l'importance des découvertes permanentes pour le traitement de cette nouvelle maladie [1]. Dans ses *Living guidelines*, l'OMS retrace l'état actuel des connaissances par des actualisations régulières. De la même manière, la Société suisse d'infectiologie (SSI) adapte régulièrement ses guidelines pour le traitement du SARS-CoV-2/COVID-19 afin de tenir compte des nouvelles preuves scientifiques [2].

Des données importantes sont notamment fournies par l'essai clinique *Solidarity* de l'OMS, auquel ont participé plusieurs centres suisses et qui regroupe 11266 patientes et patients randomisés, dont 2570 traités avec le Remdesivir. Les résultats de cet essai clinique ont conduit l'OMS à déconseiller l'administration du Remdesivir aux malades du Covid-19 hospitalisés: même si les données n'ont pas prouvé que le Remdesivir était inefficace, la preuve d'une amélioration marquante restait insuffisante. La base des données actuelles ne permet pas de différencier l'effet éventuel du Remdesivir au sein de sous-groupes; cela exigerait un plus grand nombre d'études contrôlées et randomisées [1].

Dès la publication des résultats de l'essai clinique *Solidarity*, la Société suisse d'infectiologie a adapté ses directives. Depuis lors, les guidelines de la SSI renvoient aux études actuelles avec une *note of caution* en spécifiant les groupes de patients susceptibles de bénéficier d'un tel traitement:

«*Note of caution: Remdesivir has not shown a benefit on overall mortality in large studies, including randomized trials (including when Remdesivir was used up to 10 days). A possible benefit may not be ruled out in a subgroup of patients (severe but non-critical COVID, worsening early after symptom onset; yet results were still not significant, with a low credibility subgroup effect compared to critical patients). No benefit was shown in patients with mild or moderate disease, or in patients under ECMO or mechanical ventilation. The WHO has issued a conditional recommendation against the use of remdesivir*» [2].

Depuis la parution des publications, l'utilisation du Remdesivir a diminué en Suisse et son administration va dans le sens des guidelines.

La Société suisse d'infectiologie n'a pas attendu l'évaluation sommaire de l'OMS pour fonder ses recommandations; très tôt, elle a procédé à des évaluations scientifiques détaillées sur la base des études disponibles. Les principaux enseignements que l'on peut tirer de l'essai clinique *Solidarity* [3] et de la première étude publiée de Beigel et al. [4], également un essai clinique contrôlé et randomisé, sont les suivants.

Dès la publication des résultats de l'essai clinique *Solidarity*, la Société suisse d'infectiologie (SSI) a adapté ses directives.

Aussi bien dans l'essai clinique *Solidarity* que dans l'étude de Beigel et al., le Remdesivir n'a présenté aucun effet significatif sur la survie. Contrairement à l'essai clinique, l'étude de Beigel et al. révèle cependant un effet significatif sur la durée de l'hospitalisation. On constate ici une réduction de cinq jours de la durée d'hospitalisation qui passe de 15 à 10 jours en moyenne.

Selon ces deux études, un médicament antiviral n'a pas d'effet lors d'une infection aiguë s'il est administré tardivement. Suite aux résultats préliminaires de l'étude de Beigel et al. publiés dès mai 2020, le Remdesivir n'a pas été administré en Suisse aux patients sous ventilation mécanique. Cela a concerné un certain nombre de patients puisque les malades du Covid-19 doivent souvent être traités directement dans l'unité de soins intensifs. Toutefois, si les patients recevaient le Remdesivir avant d'être ventilés, le médicament a continué de leur être administré.

Tandis que dans l'essai clinique *Solidarity*, seule une tendance non significative suggère un effet du Remdesivir dans la mesure où il est administré avant la ventilation mécanique, un tel bénéfice a clairement été établi dans la première étude de Beigel et al. Certes, cette étude n'a révélé aucun effet sur la mortalité globale.

En revanche, un effet de survie est constaté dans un sous-groupe important correspondant à l'indication en Suisse (et aussi au plan international). Le *hazard ratio* de 0,30 (0,14–0,64) indique ici une réduction de la mortalité de 70% (9 contre 25 décès). Le fait que les deux groupes ne présentaient pas tout à fait le même degré de gravité de la maladie au moment de la participation à l'étude a fait l'objet de critiques. A ce jour, nous ne disposons pas non plus d'études ayant révélé un impact sur la charge virale.

Quel bilan provisoire peut-on tirer? Le Remdesivir n'est pas un médicament permettant de réduire la mortalité chez les patients gravement atteints. Pour obtenir un bénéfice quelconque, il doit être administré très tôt. L'hétérogénéité des patients participant à ces études rend difficile l'interprétation pour le sous-groupe ayant bénéficié d'un traitement précoce avec le Rem-

Depuis la parution des guidelines de la SSI, l'utilisation du Remdesivir a diminué en Suisse.

desivir. Concluons par un avis que partage également l'immunologue américain renommé Anthony Fauci: le Remdesivir n'est pas un médicament «*knock-out*». Il reste néanmoins possible qu'il puisse inhiber la répllication virale à un stade précoce de la maladie et donc en ralentir l'évolution.

Références

- 1 World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living guideline. 17.12.2020.
- 2 Huttner B, Bernasconi E, Mueller N. SSI Guidelines, SARS-CoV-2/ COVID-19 – Antiviral and immunomodulatory treatment considerations (continually updated). Version actuelle: <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352>
- 3 WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184
- 4 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–6. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764

Prof. Dr méd. Nicolas Müller
Klinik für Infektiologie
und Spitalhygiene
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zurich
Tél.: 044 255 37 12
[Nicolas.Mueller\[at\]usz.ch](mailto:Nicolas.Mueller[at]usz.ch)