De : Jean-Pierre THIERRY

Conseiller médical France Assos Santé

Date : 16/03/2022

Objet : Point sur les traitements validés du Covid-19 indiqués à titre préventif (population non exposée) ou curatif (population exposée) au 16 mars 2022

Préambule : Cette note ne concerne pas les vaccins, le traitement symptomatique des formes légères ainsi que les médicaments et techniques de prise en charge des formes graves, notamment en soins intensifs.

Les recommandations actuelles comprennent l'usage de médicaments dont l'efficacité est évaluée sur la base d'études cliniques répondant à des critères de qualité (méthodologiques notamment.) Les médicaments rentrent dans deux catégories :

- Les médicaments développés spécifiquement pour le traitement du Covid-19
- Les médicaments « repositionnés » pour le traitement du Covid-19.

Aucun des médicaments ne doit être aujourd'hui considéré comme une alternative à la vaccination.

Ils s'adressent donc aujourd'hui en priorité à une population chez qui le vaccin n'est pas efficace (même après 3 ou 4 doses, et donc constituée de personnes présentant des troubles de l'immunité dus à une maladie ou à un traitement spécifique (exemples : cancers sous traitement, greffés, dialysés, etc..) et à celles qui présentent des facteurs de risque de formes graves et de décès par suite d'un Covid-19. (Voir annexe 1.)

Les autorisations de mise sur le marché en urgence accordées par la FDA aux Etats-Unis et l'EMA en Europe sont conditionnelles. En France, après avis de l'ANSM et de la HAS (pour les accès précoces), ces médicaments font l'objet de surveillance particulière (Recueil de données systématique, Pharmacovigilance).

Même après traitement, les agences recommandent le maintien des gestes barrières (masque, distance, lavage des mains).

1°) **Les médicaments spécifiquement développés pour le Covid-19.**

Deux catégories de médicaments ont été développés :

- **Les anticorps.**

Les anticorps se fixent sur le virus et permettent une inactivation (ou neutralisation) du virus suivi de sa destruction plus ou moins rapide. Les anticorps sont présents par la suite d'une infection « naturelle » mais tendent à disparaitre progressivement même si une immunité « cellulaire » persistante permettra d'atténuer les effets éventuels de réinfections. Les médicaments sont des biomédicaments qui ont la même fonction que les anticorps naturels, mais ils ciblent une seule partie du virus (la protéine spike). Tous les anticorps monoclonaux ont une dénomination qui se termine par « mab » (qui vient de l'abréviation Monoclonal AntiBodies.) Leur efficacité peut varier si des mutations apparaissent et portent sur la partie « spike » du virus, comme pour les derniers variants omicron. Il est donc important d'évaluer l'efficacité de chaque médicament pour chaque variant et des tests « in vitro » sont d'abord réalisés en laboratoire avec des techniques éprouvées mais nécessitent cependant une confirmation clinique. Enfin, l'évolution de la pandémie, caractérisée par la succession rapide de nouveaux variants, explique que les recommandations peuvent évoluer plus ou moins rapidement.

- **Les antiviraux**

Les antiviraux ont changé le pronostic du VIH et de l'Hépatite C, ils agissent directement sur un virus pour empêcher sa multiplication en intervenant à différents stades de sa réplication. Ils permettent notamment de traiter une maladie infectieuse dans l'attente de la mise au point de vaccins. Pour le Covid-19, certains variants peuvent les rendre moins efficaces et peuvent même acquérir une résistance, à l'instar des bactéries avec les antibiotiques.

Ces médicaments ont deux usages :

- « préventif », ils visent la prévention de formes symptomatiques et graves et sont administrés avant toute infection (préexposition). Il s'agit exclusivement aujourd'hui d'anticorps et un seul est actuellement disponible en France (EVUSHELD) ;

- « curatif » (post-exposition) et administrés le plus rapidement possible, en général dans les 5 jours maximum après un diagnostic de Covid-19 sur la base d'un test positif et devant l'apparition de symptômes, afin d'éviter une hospitalisation nécessitant une mise sous oxygène et l'administration de traitements complémentaires, notamment en soins intensifs, avec un risque de décès. Il peut s'agir d'anticorps ou d'antiviraux (les antiviraux actuels ne sont exclusivement « curatifs » et ne sont donc pas indiqués en préexposition).

Le tableau suivant présente sous une forme synthétique les médicaments autorisés et précise s'ils sont disponibles en France, notamment grâce à un accès précoce, octroyé après avis de la HAS et de l'ANSM, dont la date est mentionnée.

a) Les anticorps monoclonaux

Nom	Catégorie	Indication	Autorisations en urgence	Dispo France	Voie d'administration
EVUSHELD (tixagevimab + cilgavimab)	Anticorps monoclonaux	Préventif	USA décembre 2021 EU : Evaluation en cours par l'EMA. FR : **Accès précoce décembre 2021**[1]	Oui	IM intramusculaire tous les 6 mois.
XEVUDY (sotrovimab)	Anticorps monoclonal	Curatif	USA mai 2021 EMA novembre 2021 FR : **Accès précoce janvier 2022** [2]	Oui	IV intraveineuse
RONAPREVE (casirivimab + imdevimab)	Anticorps monoclonaux	Curatif	USA : novembre 2020 EMA : novembre 2021 FR : Accès précoce Aout 2021 (post-exposition et pré-exposition) **Février 2022 : post-exposition seulement**	Oui	IV Ou sous-cutanée

b) Les antiviraux

Nom	Catégorie	Indication	Autorisation en urgence	Dispo France	Voie d'administration
PAXLOVID (nirmatrelvir + ritonavir)	Antiviral	Curatif	USA le 22 décembre 2022 **FR : Accès précoce janvier 2022**	Oui	*Prise per os (comprimés)*
VEKLURY (remdesivir)	Antiviral	Curatif	USA en octobre 2020 **Avis favorable de la HAS (SMR Important, ASMR 5) le 23 octobre 2020**	Non*	Restreint aux patients hospitalisés Efficacité faible au mieux >12 ans >40Kg IV
LAGEVRIO (molnupiravir)	Antiviral	Curatif	Accès précoce refusé en décembre 2021	Non	Efficacité limitée (30% max) Effets secondaires *Per os (comprimés)*

* la demande de remboursement a été retirée par le laboratoire

[1] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304020/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab
[2] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308226/fr/xevudy-sotrovimab

Efficacité des médicaments listés et accessibles en France

L'efficacité de ces médicaments est établie sur la base des résultats d'études cliniques de phase 3 (randomisées, en double aveugle : un premier groupe recevra le médicament, un deuxième groupe recevra un placebo).

Le tableau suivant rapporte les données d'efficacité prises en compte (celles qui ont servi pour obtenir les autorisations en urgence octroyées par la FDA étasunienne ou l'EMA européenne). Des contre-indications et des précautions d'emploi peuvent exister et sont rappelées succinctement. La question de l'efficacité sur le variant actuellement dominant est importante à considérer : les variants omicron BA.1. et BA.1.2. Représentent désormais plus de 99% des cas et le variant omicron BA.2 est dominant (>50%) en France depuis mars 2023 et devrait progresser encore.

Anticorps monoclonaux

- **En préventif** : Préexposition (EVUSHELD est seul disponible en France dans cette indication)

Nom		**Efficacité**	**Efficace sur omicron**	**Commentaires**
EVUSHELD (tixagevimab + cilgavimab)	Préventif	3441 patients ambulatoires ont reçu Evusheld 1731 ont reçu un placebo. Au bout de 84 jours : 8 covids symptomatiques dans le groupe Evusheld contre 17 dans le groupe placebo. **Réduction du risque relatif de formes symptomatiques : 77%** 1 forme grave dans le groupe placebo contre 0 dans le groupe Evusheld. **Augmentation de la fréquence des événements cardiovasculaires dans le groupe recevant Evusheld**. 22 évènements (0.6%) contre 3 dans le groupe placebo (0.2%)	Efficacité diminuée sur BA.1* **Efficacité conservée sur BA.2****	>12 ans >40kg 2 injections IM consécutives (2 fois 150mg dans 1,5 ml = 300 mg). Répétées tous les 6 mois avec delta (mais révision possible avec omicron) *Discussion en cours sur l'adaptation du dosage (doublement recommandée par FDA aux USA et ANRS-MIE en France), notamment pour BA.1. soit 2 x 300 mg) Nécessite une surveillance après injection, risque allergique Nécessite une surveillance virologique (tous les 3 mois RT PCR, séquençage possible). **Précaution d'emploi chez les personnes présentant un haut risque d'événements cardiovasculaires** (antécédents, facteurs de risque)

** Cf travaux récents, notamment de l'équipe française de l'unité des virus émergents (Aix Marseille Université, INSERM, IRD). Article en Preprint 08 mars 2022. https://www.researchsquare.com/article/rs-1415749/v1

- **En Curatif (post-exposition)**

Nom		Efficacité	Efficace sur omicron	Commentaires
PAXLOVID (nirmatrelvir + ritonavir)	Curatif	Résultats intermédiaires (variant delta) 678 patients ambulatoires (à risque, non vaccinés) ont reçu Paxlovid 683 patients ont reçu le placebo. Au bout de 28 jours : 1%, soit 7 hospitalisés dans le groupe Paxlovid contre 6.7% (47) dans le groupe placebo. **Réduction du risque relatif d'hospitalisation de 85.2%** Aucun décès dans groupe traité contre 10 décès dans le groupe placebo. Pas de différence pour les effets secondaires Il n'est pas attendu de baisse de l'activité antivirale du traitement sur le variant omicron (données in vitro)	Oui	Indication : Traitement du COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Dès que possible dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. >18 ans. 2 comprimes de 150mg pris ensemble toutes les 12 h pendant 5 jours. **Il existe un risque important d'interactions médicamenteuses dues au ritonatir chez certains patients polymédiqués et polypathologiques en fonction des traitements en cours.**
XEVUDY (sotrovimab)	Curatif	528 patients ambulatoires à risque non vaccinés, diagnostiqués Covid-19 (RT PCR) reçoivent le Sotrovimab 529 patients diagnostiqués Covid-19 reçoivent un placebo. On compte le nombre d'hospitalisations de plus de 24h : 3 dans le groupe Sotrovimab contre 30 dans le groupe placebo. Aucun patient n'a eu besoin d'Oxygène dans le groupe Sotrovimab contre 14 dans le groupe placebo. **Réduction du risque relatif d'hospitalisation de 79%** Pas de différence pour les effets indésirables	Efficacité conservée sur BA.1 **Diminuée ou perdue sur BA.2**	Indication : traitement des adultes et adolescents atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 >12 ans >40kg Intraveineux Surveillance immédiate requise (réaction allergique)
RONAPREVE (casirivimab + imdevimab)	Curatif	1355 patients ambulatoires à risque non vaccinés, non-infectés, reçoivent le Ronapreve. 1341 patients reçoivent un placebo. On compte le nombre d'hospitalisations et de décès : 1.3% (18) dans le groupe Ronapreve contre 4.6% (62) dans le groupe placebo. Patients infectés : **Réduction du risque relatif d'hospitalisation de 80%** Pas de différence pour les effets indésirables	**Perte d'efficacité sur BA.1.** A vérifier sur BA.2. (imdevimab)	Indication : traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 >12 ans, Voie sous-cutanée et intraveineuse **Perte d'efficacité de RONAPREVE sur le variant Omicron**. Nécessite un criblage préalable avant traitement par le RONAPREVE qui reste efficace face au variant DELTA (<0.5% des cas en mars 2022)

Médicament en cours de développement

Un autre anticorps utilisable en curatif, le **BEBTELOVIMAB (**bebtelovimab) vient d'être autorisé par la FDA et mérite d'être mentionné car il serait efficace sur les variants Omicron. Ce nouvel anticorps est administré par voie intraveineuse.

D'autres antiviraux oraux sont en cours de développement dans le monde, dont le **S-127622** au Japon où il fait l'objet d'une demande d'autorisation.

Par ailleurs, la FDA considère que le recours aux injections de plasma de convalescent peut être à nouveau envisagé compte tenu de l'évolution des variants et d'un risque de perte d'efficacité de certains anticorps monoclonaux (l'administration serait à plus haute dose qu'initialement, une première évaluation de l'efficacité du plasma de convalescent s'étant révélée négative).

3°) les médicaments « repositionnés »

Dans cette catégorie, on retrouve des médicaments présentés initialement comme susceptibles de prévenir des évolutions vers les formes graves (ex : Hydroxychloroquine, Ivermectine) et de prévenir la maladie (exemple : vitamine D ou le Zinc).

Certains médicaments freinent en effet la réplication du virus en laboratoire mais à des concentrations très élevées considérées comme difficilement transposables en pratique clinique chez l'homme. Ils ont été le plus souvent présentés comme des médicaments « miraculeux », surtout dans les premiers mois de la pandémie en 2020 pour l'Hydroxychloroquine. Un impact médiatique important a justifié la poursuite d'études cliniques contrôlées méthodologiquement malgré la faiblesse des premiers résultats cliniques et les réserves émises par les meilleurs spécialistes en laboratoire[3], Une demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de l'Hydroxychloroquine, demandée par l'IHU de Marseille, a été refusé par l'ANSM en octobre 2020[4]. Les études contrôlées ont conclu à l'inefficacité de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine et une majoration des risques cardiovasculaires.

Les données sont insuffisantes pour recommander ou déconseiller le recours aux vitamines D et C ainsi qu'au Zinc. L'OMS ne les recommande pas.

La démonstration de l'efficacité de l'Ivermectine, promue surtout pendant la deuxième année de la pandémie en 2021, n'a pas été établie à ce jour. Les résultats de deux études randomisées récentes se sont avérés négatifs, une seule étude contrôlée est encore en cours avec des résultats attendus en 2023. Cependant une mise en garde contre les effets secondaires a été émise par la FDA, l'EMA et l'OMS après les remontées de nombreux effets indésirables expliqués par une consommation assez importante dans certains pays, dont les Etats-Unis, souvent en automédication. En France, en mars 2021, une demande de RTU a été déposée auprès de l'ANSM par un avocat représentant une association et des professionnels de santé[5]. L'ANSM a précisé que « *des Autorités sanitaires et des recommandations thérapeutiques nationales et internationales pointent l'insuffisance de données robustes concernant l'usage de l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19 »*.

[3] https://www.nature.com/articles/s41586-020-2558-4 (juillet 2020, auteurs affiliés à 10 centres de recherche français)
[4] https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/18/20201024-courrier-utilisation-hydroxychloroquine.pdf
[5] https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-sa-decision-sur-la-demande-de-rtu-pour-livermectine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19

Aucune agence ne recommande la prescription d'Ivermectine en dehors des essais cliniques et, à ce jour, aucun dossier n'a été déposé par un industriel en vue d'une autorisation de mise sur le marché dans une indication concernant la prévention ou le traitement du Covid-19 en France. Malgré les consensus des agences sanitaires de nombreux pays et de l'OMS, la communication de résultats d'études peu fiables, biaisées ou non publiées ont été favorisée par les mouvements anti-vaccinations dans plusieurs pays. Elles ont également fait l'objet d'interventions publiques à l'origine de controverses politiques.[6] Malgré les résultats négatifs ou insuffisants des études contrôlées de référence, les arguments avancés remettent souvent en cause les politiques de vaccination privilégiées par les autorités sanitaires internationales et dénoncent parfois l'existence de complots ayant abouti à interdire l'usage de ces médicaments repositionnés bon-marché afin de favoriser le marché des vaccins.

IVERMECTINE	Antiparasitaire	Essais en curatif	Absence d'AMM dans l'indication Covid-19 Usage non-recommandé hors essais cliniques (curatif et préventif) par l'EMA et l'OMS en mars 2021 **RTU refusée par l'ANSM en avril 2021**	2 études cliniques concluent sur l'inefficacité (USA 2021, 1 Malaisie 2022). 1 étude encore en cours démarrée en juin 2021. Résultats attendus en 2023 (NIH, USA) Mise en garde contre les effets secondaires (FDA 2021, EMA 2021). Usage de formules vétérinaires (USA) et surdosages dangereux.
HYDROXY CHLOROQUINE	Anti-malaria	Essais en curatif	Autorisé par la FDA en mars 2020, retirée en juin 2020. **RTU refusée par l'ANSM en octobre 2020**	Efficacité non démontrée. + risques cardiovasculaires Contre-indiqué par l'OMS, EMA, FDA et en France.
AZYTHROMICINE	Antibactérien	Essais en Curatif	Absence d'AMM dans l'indication	Inefficace pour prévenir la forme grave (décembre 2020, USA, UK) + majoration risques notamment si associé à l'hydroxychloroquine.
Vitamines D et C et minéraux (Zinc)		Essais en préventif et curatif	Non recommandés par l'OMS.	Pas de démonstration d'efficacité (études cliniques USA) Pas de données suffisantes pour recommander ou non (USA)

[6] https://www.lefigaro.fr/sciences/peu-fiables-non-publiees-les-etudes-sur-l-ivermectine-attirent-les-antivax-20220103
https://www.lexpress.fr/actualite/societe/covid-19-apres-facebook-et-twitter-spotify-aussi-oblige-de-reguler-la-desinformation_2167192.html
https://www.bbc.com/news/health-58170809
https://www.nytimes.com/2021/10/04/podcasts/the-daily/ivermectin-misinformation-covid19-drugs.html

Pour en savoir plus :

https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/

https://ansm.sante.fr/actualites/point-sur-lutilisation-des-traitements-contre-le-covid-19-disponibles-en-acces-precoce

https://www.anrs.fr/fr/presse/communiques-de-presse

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent__2022-03_acm_.pdf

https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-sa-decision-sur-la-demande-de-rtu-pour-livermectine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19

https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1373-168-l-ivermectine-antiparasitaire-est-elle-efficace-pour-pr%C3%A9venir-ou-traiter-une-infection-%C3%A0-la-covid-19

En anglais

https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/

ANNEXE 1

1°) Patients éligibles à un traitement préventif (pré-exposition) du Covid-19

Patients faiblement ou non-répondeurs après un schéma vaccinal complet (au moins 3 doses)

- Un patient faiblement répondeur est défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/ml
- Un patient non-répondeur est défini par un titre d'anticorps anti-S inférieur au seuil de positivité du test (variable selon la technique) ou situé dans la zone grise.

1°) Patients à très haut risque de formes sévère de Covid-19

- Receveurs de greffes d'organes solides,
- Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
- Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
- Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif.

NB : **cette liste, établie lors de l'autorisation d'accès précoce du 9 décembre 2021, devrait être élargie à d'autres patients faiblement ou non-répondeurs ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements (par exemple patients dialysés, certaints traitements anticancéreux, autres).**

2°) Patients non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de Covid-19

2°) Patients éligibles à un traitement curatif (post-exposition) du Covid-19

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311074/fr/covid-19-acces-precoce-accorde-au-paxlovid-en-traitement-curatif

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/reco458_fiche_rr_paxlovid_mel.pdf (extrait)

Paxlovid® est indiqué dans le traitement de la Covid-19 chez les patients adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de Covid-19.

Patients adultes, ne présentant pas de contre-indications, à risque de forme grave de Covid-19,

– quel que soit leur l'âge et leur statut vaccinal, les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque

– les patients au-delà de 65 ans présentant des facteurs de risques de développer des formes graves tels qu'énumérés en annexes 2 et 3, en particulier lorsque ces personnes ne sont pas ou pas complètement vaccinées.

3°) Les facteurs de risque de formes graves et de décès associés au Covid-19

<u>les personnes à très haut risque de forme grave :</u>

- Atteintes de cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie ;

  – atteintes de maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ; transplantés d'organes solides ; transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;

  – atteintes de polypathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes ;

  – atteintes de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (liste spécifique établie par le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale et les filières de santé maladies rares) (cf. 2 ci-dessous) ;

  – atteintes de trisomie 21.

<u>la liste spécifique établie par le COSV</u>

Angiopathie de moyamoya
APECED: ou polyendocrinopathie auto-immune de type 1 CADASIL et leucoencéphalopathies vasculaires familiales apparentées
Cardiopathies congénitales syndromiques cyanogènes avec insuffisance cardiaque instable
Cavernomes cérébraux héréditaires
Déficits du trafic intracellulaire chez les enfants (NBAS : neuroblastoma amplified sequence)
Déficits immunitaires héréditaires :
- Patients avec déficits en AIRE, en NFBK2, et en interféron
- Patients avec un défaut de production et/ou de réponse à l'interferon alpha (ce qui inclut les défauts IFNAR, UNC, TLR3)
- SASH3 : une forme ultra exceptionnelle qui associe parfois une neutropénie à un déficit lymphocytaire.
Dissections des artères cervicales et cérébrales héréditaires
Epidermolyses bulleuses héréditaires sévères avec atteinte cardiaque ou rénale (formes syndromiques) ou type EBDR
(formes multi-systémiques)
Fibrose pulmonaire associée aux connectivites (sclérodermie systémique, polyarthrite rhumatoïde, autres connectivites).
Fibrose pulmonaire idiopathique
Fibrose pulmonaire secondaire aux pneumoconioses (pathologies pulmonaires professionnelles).
Fibroses pulmonaires congénitales syndromiques ventilation dépendantes
Hernie de coupole diaphragmatique (uniquement pour les patients sous oxygène ou avec traitement anti HTAP)
Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) Hypertension Pulmonaire associée aux maladies respiratoires chroniques (HTP-MRC)
Hypertension Pulmonaire Thrombo-Embolique Chronique (HTP-TEC)
Incontinentia pigmenti Maladies à risque de décompensation aiguë en cas de fièvre, uniquement pour les cas très instables : maladies d'intoxication, maladies énergétiques, handicap neurologique lourd.

Maladies auto-immunes systémiques rares :
- Patients sous corticothérapie à forte dose de manière prolongée
- Patients recevant ou qui vont recevoir des immunosuppresseurs et du RITUXIMAB
Maladies bulleuses auto immunes (Pemphigus et Pemphigoides) nécessitant corticothérapie prolongée et/ou Rituximab
Maladies neurodégénératives avec troubles sévères de la déglutition conduisant à des fausses routes
Maladies rares digestives : Patients immunodéprimés ou sous immunosuppresseurs (au sens large incluant les biothérapies)
Maladies rares du foie sous immunosuppresseurs, en particulier les hépatites auto-immunes (avec ou sans greffe).
Malformations artério-veineuses cérébrales
Mucoviscidose
Neuropathies et myopathies associées à une insuffisance respiratoire avec CVF < 70% ou une insuffisance cardiaque.
Pancréatites auto-immunes (sous immunosuppresseurs ou non) de type 1 (maladie à IgG4)
Pancréatites auto-immunes (sous immunosuppresseurs ou non) de type 2
Pancréatites chroniques compliquées de diabète (type 3, pancréatoprive) peu importe l'âge (toutes causes rares confondues de pancréatite chronique: génétique (PRSS1, SPINK1, CTRC, CFTR, CPA1, CaSR, Cel-Cyb .....), tryglycéridémie sur FCS ou MCS, idiopathique , malformations pancréatiques ...)
Pathologies osseuses constitutionnelles avec insuffisance respiratoire, avec syndromes restrictifs / déformation thoracique ou insuffisance rénale ou atteinte pluriorganes ou deficit immunitaires
Patients atteints de sclérose en plaques ou de rhumatismes inflammatoires chroniques ET sous traitement anti-CD20
Patients atteints de vascularites (vascularite à ANCA, néphropathie du purpura rhumatoïde etc etc) de glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux IgA, de glomérulonéphrite à dépôts de C3 et recevant à un traitement immunosuppresseur les exposant à un risque accru de forme sévère de COVID-19
Patients porteurs d'un lupus disséminés soumis à un traitement immunosuppresseur les exposant à un risque accru de forme sévère en cas de COVID19. (Vacciner de préférence en dehors de toute poussée)
Patients présentant un SNI (SNLGM ou HSF) actif ou une GEM active et/ou soumis à un traitement immunosuppresseur les exposant à un risque accru de forme sévère en cas de COVID-19 (corticothérapie prolongée, anti CD20, mycophénolate mofétil,, azathioprine, cyclophosphamide, anticalcineurines (Ciclopsorine, Prograf))
Personnes ayant une complication immunitaire sous la forme d'anticorps dirigés contre leur principe thérapeutique habituellement utilisé (par exemple hémophilie avec anticorps anti-facteur VIII ou anti-facteur IX)
Personnes souffrant de maladies hémorragiques constitutionnelles qui utilisent un médicament en essai clinique
Personnes souffrant de maladies hémorragiques constitutionnelles qui ont une comorbidité identifiée (hépatite C, HTA, diabète...)
Scléroses latérales amyotrophiques (SLA) Syndrome de Brugada
Thromboses veineuses cérébrales

<u>Les comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès dus à la Covid-19</u>
Les pathologies/comorbidités identifiées par la HAS comme à risque avéré d'hospitalisation ou de décès sont les suivantes (cf. stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 de la HAS du 1er mars 2021) :
1) Pour les pathologies à très haut risque de décès (RR > 3 dans la majorité des études) :
– les personnes atteintes de trisomie 21 surtout à partir de l'âge de 40 ans ;
– le fait d'avoir une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ;

– l’insuffisance rénale chronique terminale (insuffisants rénaux dialysés).
Pour les personnes présentant des affections préexistantes rares et graves ou des handicaps graves, le risque de formes graves ne peut être explicitement identifié à partir de la revue de la littérature. Dans ces situations, il n'existe pas de preuves scientifiques suffisantes concernant l'évolution d'une maladie Covid-19 mais un risque sensiblement accru est identifié par les spécialistes.

2) D’autres pathologies sont également à haut risque de décès (RR compris entre 1,5 et 3 dans la majorité des études) :
– le diabète (de type 1 et de type 2), et pour lequel il apparaît que le risque associé pourrait être plus élevé chez les diabétiques plus jeunes ;
– l’obésité (IMC > 30 kg/m2), ce risque augmente avec l’IMC (IMC > 40 kg/m2) et pourrait être plus élevé chez les plus jeunes ;
– les cancers en particulier s’il s’agit d’un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie. Les personnes atteintes de cancers hématologiques semblent plus à risque encore ;
– la BPCO et l’insuffisance respiratoire ;
– l’insuffisance cardiaque ;
– l’hypertension artérielle compliquée.

À ces comorbidités à haut risque de décès, s’ajoutent les pathologies suivantes dont les résultats concordent désormais dans la plupart des études identifiées :
– les maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose ;
– les troubles psychiatriques ;
– la démence ;
– les personnes présentant un antécédent d’accident vasculaire cérébral