

# Covid-19: quelle prise en charge pour l'automne 2022?

Dr VINCENT CHOLLET<sup>a</sup>, Pr ORIOL MANUEL<sup>b</sup> et DR SERGE DE VALLIÈRE<sup>c,d</sup>

Rev Med Suisse 2022; 18: 2077-81 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.802.2077

Depuis l'arrivée du Covid-19, nous avons assisté à l'apparition simultanée de nouveaux variants et de nouvelles thérapies, de ce fait, il devient difficile de rester à jour sur la prise en charge d'un patient infecté par le SARS-CoV-2. En ambulatoire, chez un patient à risque d'évolution défavorable dans les 5 premiers jours de maladie, l'antiviral Paxlovid est proposé. L'Evusheld est administré dans les centres spécialisés et conseillé chez des patients avec sérologie négative après vaccination, en traitement précoce ou en prophylaxie préexposition. L'activité des anticorps monoclonaux semble néanmoins réduite avec les nouveaux variants. La dexaméthasone est réservée à la prise en charge hospitalière d'un patient oxygénodépendant et une antibiothérapie n'a pas sa place en dehors d'une surinfection bactérienne.

## COVID-19, how to treat the disease during Fall 2022?

*Since the arrival of COVID-19, we have witnessed a series of new variants and new therapies, and it is therefore becoming difficult to stay up to date on the best management of an outpatient infected with SARS-CoV-2. In a patient at risk of an unfavorable evolution in the first 5 days of illness, the antiviral Paxlovid is recommended. Evusheld, administered in the hospitals, is recommended in patients with a documented negative serology, for treatment in early disease or as a pre-exposure prophylaxis. The activity of monoclonal antibodies seems to be reduced with the new variants. Dexamethasone is reserved for the hospital management of an oxygen-dependent patient. There is no place for antibiotic therapy apart from additional bacterial infection.*

## INTRODUCTION

La pandémie de SARS-CoV-2 a été lors de ces dernières années une importante contrainte pour le système de santé suisse. Au-delà de la surcharge hospitalière, cette période a aussi été l'occasion de mettre en lumière la place centrale de la médecine de premier recours dans un système de santé. Avec l'arrivée de nombreuses nouvelles thérapies, la découverte constante de nouveaux types et sous-types de variants, de multiples questions peuvent se poser pour un médecin traitant devant un patient infecté par le SARS-CoV-2. Cet article fait le point sur la prise en charge ambulatoire du Covid-19 à l'automne 2022.

## UNE HISTOIRE DE VARIANTS

Le variant Omicron, identifié pour la première fois au Botswana et en Afrique du Sud en novembre 2021, a rapidement été identifié dans plusieurs autres pays où une forte augmentation des infections a été signalée. Par la suite, des sous-lignées Omicron (BA.2, BA.2.12.1, BA.4 et BA.5) avec des avantages de réplication plus grands ont émergé, remplaçant la sous-lignée prédominante précédente (BA.1) (figure 1).<sup>1</sup>

Les sous-lignées d'Omicron ont un avantage de réplication par rapport au variant Delta et échappent à l'immunité humorale induite par l'infection et le vaccin dans une plus grande mesure que les variants précédents.<sup>2,3</sup> Ils semblent également être associés à une maladie moins grave. En effet, il a été démontré que parmi les individus vaccinés, les symptômes cliniques associés à une infection symptomatique par le variant Omicron du SARS-CoV-2 sont plus légers et de plus courte durée que ceux dus au variant Delta. Le mal de gorge est plus fréquent avec Omicron, mais la perte d'odorat, l'atteinte des voies respiratoires inférieures, la probabilité d'hospitalisation, de séjour aux soins intensifs et la mortalité sont réduites (tableaux 1 et 2).<sup>4,5</sup>

Les sous-variants BA.4 et BA.5 sont devenus dominants en Suisse romande lors des mois précédents (figure 1). Les données sur le risque de maladie grave avec les sous-lignées Omicron BA.4 et BA.5 sont limitées, bien que des preuves préliminaires suggèrent qu'il est comparable à celui des sous-lignées Omicron antérieures.<sup>3</sup>

## UN MOT SUR LE COVID LONG

Pour ce qui est du Covid long, nous avons vu une stabilité des demandes à la consultation spécialisée d'Unisanté (communication personnelle du Pr B. Favrat). Au vu de l'augmentation importante du nombre absolu d'infections dans la population au printemps 2022, nous suspectons donc une diminution de la proportion de cas de Covid long avec les derniers variants. Les présentations cliniques des cas de Covid long restent

	TABLEAU 1		
	Différence d'évolution entre Omicron et Delta <sup>4</sup>		
	Delta	Omicron	p-ratio
Décès	847 (21,3%)	21 (4,5%)	< 0,00001
Durée séjour	8,8 jours	4 jours	< 0,00001
Soins intensifs	172 (4,3%)	5 (1%)	0,0007

<sup>a</sup>Consultation de médecine générale, Unisanté, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Département de maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne <sup>c</sup>Policlinique de médecine tropicale, voyages et vaccinations, Centre de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1011 Lausanne, <sup>d</sup>Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne  
vincent.chollet@unisanté.ch | serge.de-valliere@unisanté.ch | oriol.manuel@chuv.ch

**TABLEAU 2** Différence significative de symptômes entre Omicron et Delta<sup>5</sup>

Valeurs issues des 32 symptômes évalués dans l'étude.

	Odd Ratio	IC 95%	P-ratio
<b>Symptômes plus fréquents avec Omicron</b>			
Maux de gorge	1,55	1,43-1,69	< 0,001
Voix rauque	1,24	1,14-1,34	< 0,001
<b>Symptômes plus fréquents avec Delta</b>			
Perte d'odorat	0,17	0,16-0,19	< 0,001
Odorat altéré	0,54	0,50-0,59	< 0,001
Éternuements	0,70	0,65-0,76	< 0,001
Écoulement nasal	0,73	0,67-0,81	< 0,001
Brouillard cérébral	0,78	0,71-0,85	< 0,001
Douleur oculaire	0,81	0,74-0,88	< 0,001
Céphalées	0,84	0,77-0,93	< 0,001
Fièvre	0,87	0,80-0,94	< 0,001
Perte de cheveux	0,52	0,37-0,75	< 0,001
Cloque aux pieds	0,52	0,31-0,86	0,01
Bourdonnements d'oreille	0,86	0,78-0,96	0,005
Étourdissements	0,88	0,81-0,96	0,003

néanmoins similaires. Tout ceci reste à confirmer par des études supplémentaires.

Pour rappel, il est possible d'adresser des patients à la consultation spécialisée Covid long d'Unisanté, pour les personnes présentant une persistance de symptômes (fatigue, dyspnée...) 3 mois après une infection à SARS-CoV-2. La prise de rendez-vous se fait par email à: [ddp.covlong@unisante.ch](mailto:ddp.covlong@unisante.ch)

## QUEL TEST DE DÉTECTION CHOISIR?

Les 2 tests de détection d'antigène disponibles en Suisse (Panbio™ Covid19 Ag (Abbott) et Standard Q Ag-RDT (SD Biosensor, Roche)) satisfont les critères OMS de sensibilité > 80% et spécificité > 97%. Quoique moins sensibles que la RT-PCR, ils sont utiles au vu de leur résultat rapide, leur facilité d'emploi et leur réalisation indépendante d'un laboratoire.<sup>6</sup> Il n'est donc pas nécessaire de confirmer par RT-PCR un test antigénique positif.

## QU'EN EST-IL DU TRAITEMENT?

L'identification des patients à risque peut être une épreuve pour le médecin généraliste. L'objectif de la suite de cet article est de passer en revue les thérapies possibles, afin de connaître les indications à prescrire certaines thérapies ou à adresser un patient dans un centre spécialisé. Nous nous basons sur les recommandations actuelles en vigueur au CHUV, basées sur des discussions d'experts, multidisciplinaires, ainsi que celles de la Société suisse d'infectiologie.

Le traitement d'une infection à SARS-CoV-2 dépend principalement de la durée des symptômes et de la gravité de la maladie.

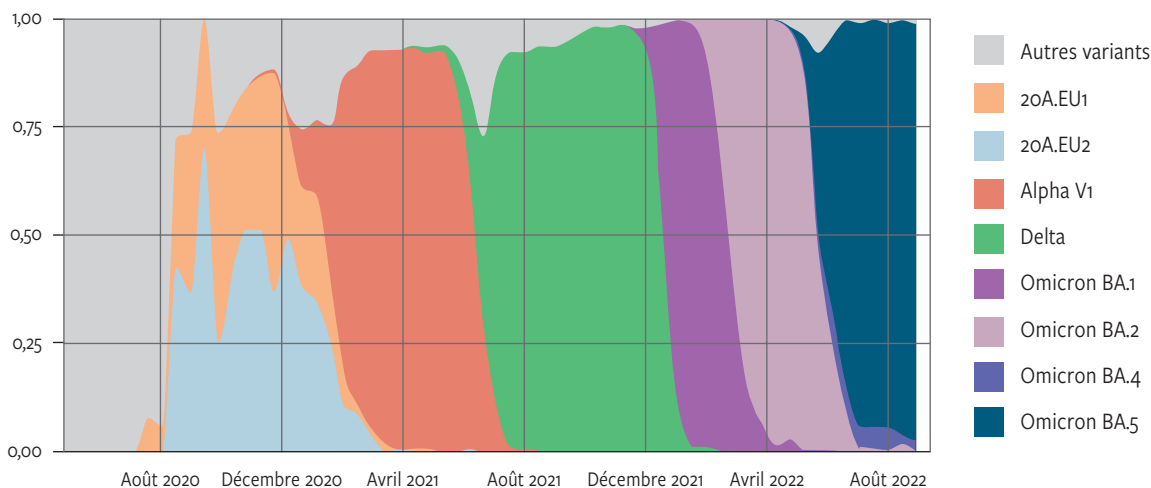
### Traitement ambulatoire

La Société suisse d'infectiologie propose provisoirement un traitement par corticostéroïdes inhalés pour toutes les personnes avec une infection des voies respiratoires inférieures débutante (toux sèche) (budésonide 400 µg 2 x 2 pulvérisations par jour jusqu'à l'atténuation des symptômes (5-7 jours)).

Les 3 thérapies décrites dans la suite de cet article (Paxlovid, Evusheld et remdésivir) (figure 2) sont administrées chez les patients adultes âgés de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg, avec une infection confirmée au SARS-CoV-2, une durée de

**FIG 1** Proportion des principaux variants de SARS-CoV-2

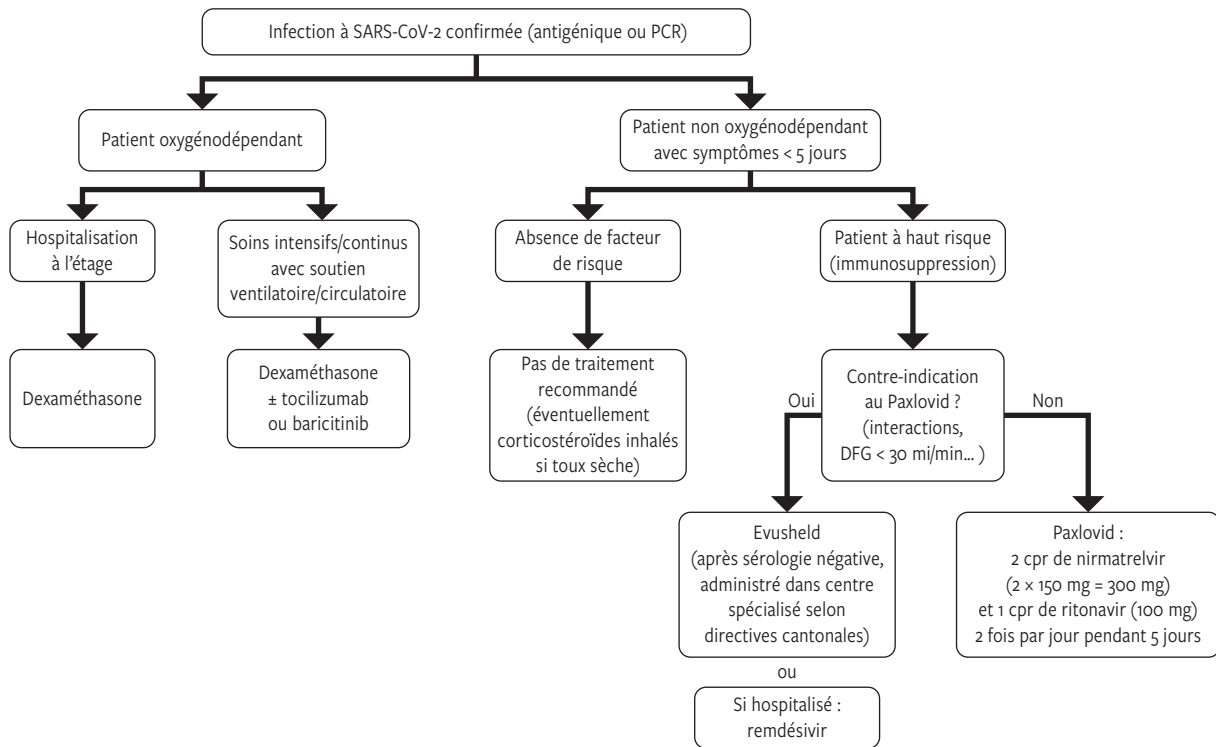
La figure montre les variants séquencés en Suisse romande (Genève, Neuchâtel, Vaud, Valais).



(Source: Emma B. Hodcroft. CoVariants: SARS-CoV-2 Mutations and Variants of Interest. 2021. <https://covariants.org/>).

**FIG 2** Résumé de la prise en charge d'une infection à SARS-CoV-2

DFG: débit de filtration glomérulaire.



symptômes inférieure à 5 jours, sans oxygénothérapie et avec une immunosuppression sévère.

Par immunosuppression sévère, nous incluons les infections VIH avec un taux de CD4+ < 200/μl, les transplantés d'organe solide, les thérapies cytotoxiques, les hémopathies malignes avec neutropénie, en cours de traitement ou après transplantation, la drépanocytose, les patients ayant reçu des traitements déplaçant les lymphocytes B, ainsi que les immunodéficiences héréditaires.

Pour l'heure, l'âge, les comorbidités comme le diabète, l'hypertension ou l'obésité ne sont donc pas, dans les phases précoces d'infection et en l'absence de forme grave de la maladie, des critères d'inclusion pour les thérapies antivirales ou d'anticorps monoclonaux. Certaines situations peuvent néanmoins être discutées au cas par cas mais restent une exception.

Traitement antiviral

Le traitement de choix est un antiviral direct, le Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir). Son administration réduit de 6,32% (p < 0,001) le risque d'hospitalisation et de décès chez les patients avec un Covid-19 précoce présentant des facteurs de risque pour une évolution défavorable.<sup>7,8</sup> Il n'est pas recommandé en traitement des infections sévères. Depuis le 27 juillet 2022, il peut être prescrit par tous les médecins et remis sur ordonnance dans les pharmacies. Ce médicament s'administre oralement sous forme de 2 comprimés de nirmatrelvir (2 x 150 mg = 300 mg) et 1 comprimé de ritonavir (100 mg) 2 fois par jour pendant 5 jours. Attention néanmoins aux interactions médicamenteuses, le ritonavir étant un puissant

inhibiteur du cytochrome P450. La base de données de Liverpool permet d'identifier ces interactions ([www.covid19-druginteractions.org/](http://www.covid19-druginteractions.org/)). Les autres contre-indications au traitement par Paxlovid sont l'incapacité de prise orale, l'insuffisance rénale avec DFG < 30 ml/min et l'insuffisance hépatique sévère.

Bien que ce médicament semble associé à une diminution du risque de développement de formes graves chez les patients âgés de plus de 65 ans et avec d'autres comorbidités,<sup>9</sup> la Société suisse d'infectiologie ne recommande actuellement pas ce traitement chez ceux non sévèrement immunodéprimés. Les critères de prescription pourraient néanmoins évoluer rapidement.

Anticorps monoclonaux antiprotéine S (spike)

L'Evusheld (tixagévimab/cilgavimab) est un médicament contenant 2 anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2 et est depuis récemment recommandé en Suisse pour le traitement des infections précoces chez des patients ambulatoires à risque d'évolution sévère, sans réponse à la vaccination et pour lesquels il y a une contre-indication pour le Paxlovid. Une sérologie négative doit être documentée avant de pouvoir adresser un patient pour un traitement d'Evusheld. Il peut aussi être administré en prévention chez des patients immunosupprimés et permet une diminution du risque relatif de développer un Covid-19 symptomatique de 82,8% à 6 mois, par rapport au placebo.<sup>10</sup> Son activité sur les souches Omicron BA.1 et BA.2 semble être (en tout cas partiellement) maintenue.<sup>11</sup> Il s'administre en 2 injections (tixagévimab 300 mg IM et cilgavimab 300 mg IM) tous les 6 mois. L'admi-

nistration est limitée aux centres de soins spécialisés de chaque canton.

## Traitement hospitalier

### Traitement antiviral

Le remdésivir, un autre antiviral direct, est recommandé chez les patients sans Covid-19 sévère mais à haut risque d'hospitalisation, d'évolution de moins de 7 jours et qui ne seraient pas éligibles pour un traitement par Paxlovid ou Evusheld. L'administration se fait en milieu hospitalier.

### Traitement anti-inflammatoire

La dexaméthasone est le traitement ayant le plus d'influence sur la mortalité lors d'une infection sévère avec besoin d'oxygène ou d'une ventilation mécanique. Elle est administrée à un dosage per os de 6 mg par jour pendant 10 jours (8 mg de Mephameson en cas de nécessité de traitement IV).<sup>12</sup> La prescription de corticostéroïdes en ambulatoire n'est donc pas indiquée, sauf cas exceptionnels.

### Anticorps monoclonaux

Le tocilizumab (anticorps monoclonal anti-IL-6) est administré en parallèle à la dexaméthasone chez les patients avec soutien ventilatoire ou circulatoire, dans les 24 heures de leur entrée aux soins intensifs ou continus.<sup>13</sup> Le baricitinib (inhibiteur des janus kinases (JAK)), associé lui aussi à un traitement par corticostéroïdes, est une alternative au tocilizumab en cas de contre-indication.<sup>14</sup>

## Autres traitements

Différentes autres thérapies ont été évaluées ou sont en cours d'investigation, mais pas proposées en première ligne en dehors d'études cliniques.

Le plasma convalescent n'est actuellement pas recommandé dans les directives de l'OMS au vu de données d'efficacité contradictoires. Il peut néanmoins être envisagé chez des patients présentant une immunosuppression sévère (notamment sous anti-CD20) avec une sérologie négative, en début d'infection ou en cas d'infection persistante.

Malgré une réduction de la mortalité avec les premiers variants, le REGEN-CoV, un anticorps monoclonal, n'est actuellement plus utilisé au vu de son manque d'efficacité sur les variants BA.1 et BA.2.

Le molnupiravir, un antiviral direct, n'a pas été approuvé par Swissmedic, en raison de résultats discordants et des incertitudes concernant la sécurité.

Le sotrovimab, un anticorps monoclonal jusqu'à récemment utilisé pour le traitement précoce de la maladie en cas de contre-indication au Paxlovid, n'est plus recommandé au vu du manque d'efficacité mis en évidence dans des études in vitro pour les souches BA.2, BA.4, BA.5.

Finalement, l'hydroxychloroquine et l'azithromycine ont retenu l'attention en raison de leurs activités anti-inflammatoire et antivirale possibles, mais les essais cliniques n'ont pas prouvé de bénéfice pour les patients atteints du Covid-19.<sup>15,16</sup>

## MIEUX VAUT PRÉVENIR QUE GUÉRIR

La prévention restant la pierre angulaire de la médecine de premier recours, un statut vaccinal adéquat contre le SARS-CoV-2 reste le traitement le plus efficace pour prévenir les maladies graves chez les patients à risque.<sup>8</sup>

Contrairement aux vaccins à ARNm de Pfizer/BioNTech et de Moderna et au vaccin à vecteur viral de Johnson & Johnson, Nuvaxovid, à base de protéines, est autorisé par Swissmedic depuis avril 2022. Il présente donc une alternative pour les patients ne souhaitant pas une vaccination par un vaccin contenant l'une des deux premières technologies mises sur le marché.

Le premier vaccin bivalent (Spikevax Bivalent Original/Omicron (mRNA-1273.214), contenant les protéines S de la souche de Wuhan et d'Omicron) a été autorisé le 29 août 2022 par Swissmedic. Selon des études publiées récemment, le vaccin bivalent ne confère un taux d'anticorps que très marginalement supérieur au vaccin monovalent,<sup>17</sup> sans que des études sur son efficacité n'aient été publiées.

L'OFSP recommande à partir du 10 octobre 2022 une vaccination de rappel pour les personnes de plus de 65 ans, ainsi que les personnes de 16 à 64 ans présentant un risque individuel élevé de complication, une grossesse ou une trisomie 21.

Une recommandation spécifique de l'OFSP s'adresse aux professionnels de santé et aux personnes s'occupant de patients à risque, avec pour objectif de limiter l'absentéisme et ainsi assurer le bon fonctionnement du système de santé. La vaccination de rappel doit être évaluée au cas par cas et administrée sur décision de la personne souhaitant se faire vacciner.

Pour les personnes entre 16 et 64 ans ne présentant pas de facteurs de risque, la vaccination de rappel peut être effectuée chez celles souhaitant réduire le risque d'une infection ou d'une rare évolution grave (pour raison privée ou professionnelle). La vaccination de rappel n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans à l'automne 2022.

La dose de rappel doit être administrée au plus tôt quatre mois après la précédente dose ou une infection par le SARS-CoV-2.

Les rappels se feront principalement avec le vaccin Spikevax Bivalent Original/Omicron. Le Nuvaxovid sera disponible pour les patients qui ne souhaitent pas une vaccination avec un vaccin à base d'ARN messenger.

## CONCLUSION

En résumé, malgré la diminution des formes graves de Covid-19 grâce aux nouveaux variants et à la vaccination, un transfert en hospitalier est toujours indiqué en cas de symptômes sévères (désaturation, altération de l'état général...). Les thérapies spécifiques dans les phases précoces de la maladie, sans gravité, sont actuellement réservées aux patients sévèrement immunodéprimés. Les thérapies spécifiques

peuvent être discutées au cas par cas chez certains patients âgés avec comorbidités, mais pas proposées de routine au vu du faible risque d'évolution défavorable. Le Paxlovid peut maintenant être prescrit par un médecin de famille chez les patients répondant aux critères d'administration, mais les autres traitements s'administrent dans des centres spécialisés. L'activité des anticorps monoclonaux contre les nouveaux variants semble réduite, raison pour laquelle ils sont de moins en moins utilisés.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**Remerciements:** Les auteurs remercient le Pr Bernard Favrat (Unisanté) pour ses conseils sur le Covid long.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le Paxlovid est administré chez un patient à haut risque d'évolution défavorable dans les 5 premiers jours de maladie (attention aux interactions médicamenteuses)
- L'Evusheld est une alternative en cas de contre-indication au Paxlovid et de documentation d'une sérologie négative
- D'autres alternatives existent et doivent être discutées au cas par cas avec un spécialiste des maladies infectieuses
- La corticothérapie est réservée aux formes graves de la maladie et n'a donc pas sa place en ambulatoire
- La vaccination reste le meilleur moyen de prévenir l'apparition de forme grave. Une dose de rappel sera indiquée dès octobre pour les patients à plus haut risque de complications

1 European centre for Disease Prevention and Control. Implications of the Emergence and Spread of the SARS-CoV-2 Variants of Concern BA.4 and BA.5 for the EU/EEA. Disponible sur : [www.ecdc.europa.eu/en/news-events/implications-emergence-spread-sars-cov-2-variants-concern-ba4-and-ba5](http://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/implications-emergence-spread-sars-cov-2-variants-concern-ba4-and-ba5)

2 Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased Risk of SARS-CoV-2 Reinfection associated with Emergence of Omicron in South Africa. *Science*. 2022 May;376(6593):eabn4947. DOI: 10.1126/science.abn4947.

3 Tegally H, Moir M, Everatt J, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron Lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nat Med*. 2022 Sep;28(9):1785-90. DOI: 10.1038/s41591-022-01911-2.

4 Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased Severity of Disease during the First Global Omicron Variant Covid-19 outbreak in a Large Hospital in Tshwane, South Africa. *Int J Infect Dis*. 2022 Mar;116:38-42. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.357.

5 \*Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom Prevalence, Duration, and Risk of Hospital Admission in

Individuals infected with SARS-CoV-2 during Periods of Omicron and Delta Variant Dominance: A Prospective Observational Study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022 Apr;399(10335):1618-24. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.

6 Meylan P. Précision diagnostique de deux tests rapides antigéniques SARS-CoV-2. *Rev Med Suisse*. 5 mai 2021. Disponible sur : [www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-737/precision-diagnostique-de-deux-tests-rapides-antigeniques-sars-cov-2](http://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-737/precision-diagnostique-de-deux-tests-rapides-antigeniques-sars-cov-2)

7 Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542.

8\* Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis*. 2022 June;ciac443. DOI: 10.1093/cid/ciac443.

9 Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19

Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022 Sep;387(9):790-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2204919.

10 Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.

11 Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages BA.1 and BA.2 in Patients receiving Monoclonal Antibodies. *Nat Med*. 2022 Jun;28(6):1297-302. DOI:10.1038/s41591-022-01792-5.

12 Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. DOI:10.1056/NEJMoa2021436

13 REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr;384(16):1491-502. DOI:10.1056/NEJMoa2100433.

14 Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib for the Treatment of Hospitalised Adults with COVID-19 (COV-BARRIER): A Rando-

mised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Phase 3 Trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407-18. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.

15 PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for Community Treatment of Suspected COVID-19 in People at Increased Risk of an Adverse Clinical Course in the UK (PRINCIPLE): A Randomised, Controlled, Open-label, Adaptive Platform Trial. *Lancet*. 2021 Mar;397(10279):1063-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X.

16 Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec;73(11):e4073-e81. DOI: 10.1093/cid/ciaa1009.

17 \*Chalkias S, Harper C, Vrbický K, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Oct;387(14):1279-91. DOI: 10.1056/NEJMoa2208343.

\* à lire