

COURRIER

**relatif à l'actualisation des recommandations
thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19**

20 mai 2020

Le Président

Paris, le 20 mai 2020

Monsieur le Directeur général,

Par courrier électronique daté du 7 avril 2020, vous avez saisi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) afin d'actualiser les recommandations relatives à la prise en charge thérapeutique du Covid-19 figurant dans l'avis du 23 mars 2020.

Le sous-groupe chargé des recommandations relatives à la prise en charge thérapeutique du Covid-19 (appartenant au groupe de travail « grippe coronavirus et infections respiratoires émergentes) s'est réuni à de nombreuses reprises afin d'actualiser ces recommandations. Ont été associés à ces réunions :

- des membres du sous-groupe traitements spécifiques des recommandations pour la prise en charge en réanimation, réunissant SRLF, SPILF, SFAR, SFGG, SPLF, SFMU, avec la mission COREB nationale, et de plusieurs autres sociétés savantes également impliquées dans des projets de recherche et/ou prenant en charge des patients atteints de Covid-19, SNPT, SNFMI ;
- deux représentants des CRPV (Dijon et Nice-Alpes-Côte d'Azur) ;
- les personnes menant actuellement des essais cliniques présentes lors de la 1^{ère} et de la 3^{ème} réunion.

Monsieur le Pr Jérôme Salomon
Directeur général de la santé (DGS)
Ministère des solidarités et de la santé
14 avenue Duquesne
75007 Paris

Les réunions des 9, 16 et 24 avril ont donné lieu à la rédaction de 2 courriers et d'un courriel, dans lesquels le HCSP précisait :

- d'une part que l'analyse de la littérature relative à la prise en charge thérapeutique du Covid-19 publiées depuis l'avis du 23 mars 2020 n'avait pas identifié de travaux dont la robustesse et le niveau de preuve permettaient d'identifier des éléments de nature à modifier les recommandations du HCSP du 23 mars 2020, qu'il s'agisse de l'hydroxychloroquine, de l'association fixe lopinavir/ritonavir, du remdésivir, des corticoïdes ou des immunomodulateurs.
- d'autre part que les données transmises par les centres régionaux de pharmacovigilance constituaient des signaux d'alerte conduisant à ne pas recommander la prescription de l'association fixe lopinavir/ritonavir et de l'hydroxychloroquine en dehors d'essai cliniques.

En conséquence, dans son courriel du 24 avril, le HCSP proposait de maintenir ses recommandations antérieures.

➤ Depuis le courriel du 24 avril

- Un avis relatif à la prescription du plasma de convalescent chez des malades atteints de Covid-19 a été rendu le 27 avril et publié.
- Un avis relatif à la priorisation de la prescription du remdesivir a été rendu le 15 mai.
- Un avis relatif au bon usage des anti-infectieux dans le Covid-19 a été rendu le 18 mai.
- L'EMA a récemment étendu les indications de prescription du remdesivir.
- 7 autres réunions se sont tenu les 5, 7, 9, 11, 14, 16 et 18 mai.
- Le HCSP a pris connaissance :

1. Des recommandations actualisées de l'IDSA [<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>]

- La chloroquine et l'hydroxychloroquine, isolément ou en association à l'azithromycine, l'association fixe lopinavir/ritonavir, le tocilizumab, le plasma de convalescent et les corticoïdes dans le cadre d'un SDRA doivent être prescrits dans le contexte d'essais cliniques,
- L'IDSA se prononce contre l'utilisation des corticoïdes dans les situations autre que le SDRA.
- En cas d'accès impossible à un essai thérapeutique, l'IDSA encourage fortement à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation à l'aide d'un registre

2. Des recommandations du NIH [<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acces le [10/05/2020],

- Le NIH considère que les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer pour ou contre l'utilisation de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine, et recommande en cas d'utilisation de ces médicaments, une surveillance des effets indésirables en particulier cardiaque (allongement de QTc).
- Le NIH se prononce contre l'utilisation de l'hydroxychloroquine à la posologie de 600 mg x 2 pendant 10j (niveau de recommandation A1) contre une utilisation en ambulatoire.
- Le NIH se prononce, sauf inclusion dans un essai thérapeutique, contre l'utilisation de l'association hydroxychloroquine + azithromycine et contre l'utilisation de l'association

fixe lopinavir/ritonavir ainsi que contre toute autre antiprotéase, en raison de profil pharmacodynamique non favorable et d'essai clinique négatif.

- Aux États-Unis, le NIH a modifié le 11 mai 2020 les recommandations de traitement des patients atteints de Covid-19 [NIH CP]. Sur la base des données préliminaires d'essais cliniques, le remdésivir est recommandé pour le traitement des patients atteints de Covid-19 hospitalisés avec des formes sévères définies par $SpO_2 \leq 94\%$ à l'air ambiant, oxygène-requérant, sous ventilation mécanique, ou ECMO (niveau de recommandation : BI). Le remdésivir n'est pas autorisé actuellement par la FDA (Food and Drug Administration) ; en revanche, il bénéficie d'un statut de « Emergency use authorization » (EUA) pour le traitement des patients adultes et des enfants hospitalisés pour Covid-19. Le remdésivir est aussi en cours d'investigations dans le cadre d'essais cliniques et disponible pour les enfants et les femmes enceintes par un programme d'accès en urgence.
- Le remdésivir n'est pas recommandé pour le traitement des formes modérées de Covid-19 en dehors du cadre d'un essai clinique (niveau de recommandation : AIII).
- Le NIH considère que les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer pour ou contre l'utilisation de plasma de convalescent ou d'immunoglobulines hyper immunes, l'utilisation d'inhibiteurs de l'interleukine-6 (sarilumab, siltuximab, tocilizumab) et de l'interleukine-1 (anakinra).
- Le NIH se prononce, sauf inclusion dans essai thérapeutique, contre l'utilisation des autres immunomodulateurs tels que les interférons (en raison du manque d'efficacité dans le SDRA lié au SARS-CoV et au MERS-CoV et de la toxicité) et contre l'utilisation des inhibiteurs de la janus kinase (baricitinib) en raison de leur effet immunosuppresseur large.

3. Des recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2. SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILF-SPLF, mise en œuvre avec la mission COREB nationale (Version 6 du 29/04/2020)

4. Des rapports de pharmacovigilance relatifs à l'hydroxychloroquine et à l'association fixe lopinavir/ritonavir.

- Les rapports de pharmacovigilance insistent sur les effets indésirables liés à l'hydroxychloroquine (en particulier en cas d'association à l'azithromycine) et à l'association fixe lopinavir/ritonavir.
- Au vu de ces éléments et de l'absence de bénéfice démontré de façon robuste dans le traitement du Covi-19, **les CRPV considèrent que la balance bénéfique / risque de l'hydroxychloroquine seule et en association à l'azithromycine et du lopinavir/ritonavir est défavorable en dehors de l'encadrement des essais cliniques.**

5. De la recherche bibliographique avec analyse critique des articles arrêtée au 08 mai 2020 effectuée par 3 membres du groupe de travail du HCSP.

- Au total, aucune étude publiée au 8 mai, quelle que soit son niveau n'a apporté la preuve qu'un traitement pouvait être sûr et efficace pour lutter spécifiquement contre le Covid-19. Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation d'un traitement ou d'une combinaison de traitements, tant pour les traitements antiviraux que pour l'immunothérapie chez les patients atteints de Covid-19 que ce soit pour les formes légères, modérées, graves ou critiques. « *Primum non nocere* ». Chaque effet indésirable relevé doit par ailleurs faire l'objet d'une attention particulière.

6. De l'extension récente, par l'EMA, des indications de prescription du remdesivir dans un cadre compassionnel, à toutes les formes sévères de Covid-19 (définies par SpO2 ≤ 94% à l'air ambiant, oxygéno-requérance, ventilation mécanique, ou ECMO)

➤ Dans l'attente d'un avis définitif qui prendra la forme d'un rapport et intégrera également en particulier des données virologiques, physiopathologiques, cliniques, de prise en charge particulières.

- **Le HCSP regrette que, plus de quatre mois après le début de l'épidémie, il n'existe aucune donnée robuste provenant d'essais prospectifs randomisés et comparatifs versus le traitement de support standard dit « standard of care » permettant de documenter une efficacité des traitements proposés à effet antiviral et immunomodulateurs basée sur des critères cliniques et éventuellement virologiques.**
- **Le HCSP constate que certaines études observationnelles ont permis de documenter la tolérance ou les effets indésirables.**
- **Le HCSP réitère ses réserves et recommandations antérieures :**

Dans l'attente des données issues d'études cliniques sur la Covid-19, et en raison du manque de robustesse et de puissance des rares essais disponibles et/ou de leurs faiblesses méthodologiques, **ce qui suit représente davantage des orientations basées sur la collégialité d'avis d'experts et des expériences cliniques de terrain que des recommandations basées sur des preuves.**

En dehors de l'inclusion dans un essai clinique prospectif, comparatif, contrôlé, randomisé, le recours aux médicaments cités devra être fondé sur une décision collégiale, et le patient devra être suivi dans la cohorte Izaric (ou french cohort study) ou un registre officiel, ou une ATU s'il devait en exister.

Le HCSP recommande que :

1. Le traitement de support standard dit « standard of care » (SOC) reste la référence en l'absence de données robustes provenant d'essais prospectifs randomisés et comparatifs permettant de documenter une efficacité des traitements proposés à effet antiviral et immunomodulateurs basée sur des critères cliniques et éventuellement virologiques.
2. Tout praticien soit fortement incité à inclure tous les patients atteints de Covid-19 dans les essais cliniques prospectifs comparatifs contrôlés randomisés (en privilégiant les essais académiques). Ces essais doivent être accessibles à l'ensemble des patients sur le territoire national. La redondance de multiples études risquant de ne conduire à aucune conclusion nécessite une réévaluation drastique de la coordination de la recherche clinique conduite sur ce thème de façon à que les moyens affectés soient utilisés au mieux de l'intérêt commun. Ceci est essentiel pour permettre des avancés sur la connaissance de la maladie et pour déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments testés. Ces connaissances sont indispensables à la prise en charge des patients à la fin de la première vague épidémique mais aussi lors des probables épisodes suivants. Les orientations qui suivent ne concernent donc que les patients qui ne pourraient être inclus dans un essai clinique.
3. Tout prescripteur prenne en compte l'état très limité des connaissances actuelles et soit conscient de l'engagement de sa responsabilité lors de la prescription de médicaments dans des indications hors AMM, en dehors du cadre d'essais cliniques et des recommandations déclinés ci-dessous ;

4. Les patients atteints de Covid-19, ou à défaut leurs proches, bénéficient d'une information claire, loyale et appropriée (article R 4121-35 du code de la santé publique et article 35 du code de déontologie) sur l'absence de données robustes justifiant les traitements listés dans cet avis, ainsi que d'une information sur les risques d'effets indésirables ;
5. Si l'indication d'un traitement a été retenue de façon collégiale, il soit initié le plus rapidement possible.
6. Les prescripteurs aient la connaissance des alertes des centres de pharmacovigilance concernant la chloroquine, l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, et l'association fixe lopinavir/ritonavir.

Le HCSP propose les orientations suivantes pour la prise en charge des cas de Covid-19, **fondées davantage sur la collégialité d'avis d'experts et des expériences cliniques de terrain que des sur des preuves**. Ces orientations se conçoivent en plus du traitement symptomatique de support dit « SOC » :

Patient Covid-19 ambulatoire :

- Traitement symptomatique
- Absence d'indication d'un traitement spécifique, sauf inclusion dans un essai thérapeutique tel que défini ci-dessus.

Patient Covid-19 hospitalisé en médecine (pneumonies oxygénorequérante)

- **Le traitement symptomatique de support (SOC) adapté à l'état du patient constitue la référence**
- **L'inclusion dans un essai thérapeutique tel que défini ci-dessus doit être prioritaire**
- Pour les patients non éligibles à l'inclusion dans un essai randomisé, la prescription de tout médicament (autre que ceux du SOC), dans un cadre compassionnel, après l'évaluation du rapport bénéfice/risque, est laissée à l'appréciation du prescripteur sur décision collégiale, en prenant en compte les données disponibles (recommandations d'experts, rapports de pharmacovigilance, analyse bibliographique, indications de l'EMA à l'accès compassionnel cf. paragraphes 3 à 6).

Patient Covid-19 hospitalisé en réanimation

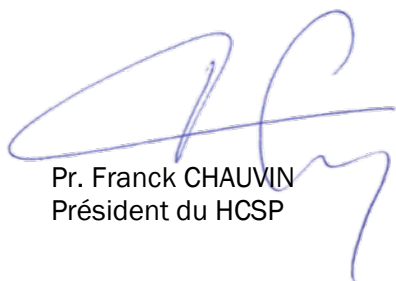
Pneumonie avec défaillance respiratoire aigüe ou défaillance d'organes :

- **Le traitement symptomatique de support (SOC) adapté à l'état du patient constitue la référence.**
- **L'inclusion prioritaire dans un essai thérapeutique tel que défini ci-dessus**
- Pour les patients non éligibles à l'inclusion dans un essai randomisé, la prescription de tout médicament (autre que ceux du SOC), dans un cadre compassionnel, après l'évaluation du rapport bénéfice/risque, est laissée à l'appréciation du prescripteur sur décision collégiale, en prenant en compte les données disponibles (recommandations d'experts, rapports de pharmacovigilance, analyse bibliographique, indications de l'EMA à l'accès compassionnel cf. paragraphes 3 à 6).

Pneumonie avec aggravation secondaire (forme inflammatoire)

- **Le traitement symptomatique de support (SOC) adapté à l'état du patient, dont la prise en charge usuelle du SDRA en réanimation, constitue la référence**
- **L'inclusion dans un essai randomisé tel que défini ci-dessus doit être prioritaire**
- La prescription de tout médicament (autre que ceux du SOC), dans un cadre compassionnel, après l'évaluation du rapport bénéfice/risque, est laissée à l'appréciation du prescripteur sur décision collégiale, en prenant en compte les données disponibles (recommandations d'experts, rapports de pharmacovigilance, analyse bibliographique, indications de l'EMA à l'accès compassionnel cf. paragraphes 3 à 6).
- Il n'y a pas d'argument établi à ce jour en faveur d'un bénéfice à court terme d'une corticothérapie en dehors du SDRA.
- La recherche et la prise en charge d'une co-infection virale, bactérienne ou fongique doit être systématique.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur général, à l'expression de mes salutations distinguées.



Pr. Franck CHAUVIN
Président du HCSP

Le 20 mai 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Adresse postale : 14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP
Bureau : 10, place des cinq martyrs du lycée Buffon – 75015 PARIS
Tél. : 01 40 56 79 80 – Télécopie : 01 40 56 78 09
Courriel : hcsp-secr-general@sante.gouv.fr
www.hcsp.fr