

AVIS

relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19

17 juin 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé par courriel daté du 7 avril 2020 [annexe 1].

La DGS souhaite obtenir une actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 et demande des actualisations intermédiaires dans l'attente d'un avis définitif.

Contexte

Depuis la diffusion du SARS-CoV-2 hors de Chine début 2020 et la déclaration de la pandémie par l'OMS le 11 mars 2020, les recherches relatives à la prise en charge thérapeutique du Covid-19 se sont développées et un grand nombre d'essais cliniques ont été menés.

Méthodologie

Le HCSP a réactivé son groupe « Grippe, coronavirus et infections respiratoires émergentes » dès le début de l'épidémie en février 2020. Afin de répondre à cette saisine, le sous-groupe plus spécifiquement destiné à traiter des aspects thérapeutiques [annexe 2] s'est réuni à plusieurs reprises.

Le Haut Conseil a étudié les publications relatives aux différents essais cliniques ainsi que les données de pharmacovigilance afin de se prononcer dans ses avis intermédiaires et dans le présent avis.

Depuis ses avis des 5 et 23 mars 2020 [1, 2], les courriers intermédiaires des 10, 17 et 24 avril 2020, le courrier relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 du 20 mai 2020 [3], l'avis du 24 mai 2020 relatif à l'utilisation de l'HCQ dans le Covid-19 [4], l'avis relatif à la répartition des doses de remdésivir pour les patients atteints de Covid-19 du 15 mai 2020 [5], l'avis relatif au plasma thérapeutique dans le Covid-19 [6],

Le HCSP a pris connaissance :

1. Des différentes recommandations nationales et internationales

1.1 Des recommandations actualisées de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [7] (accédé le 07 juin 2020)

Chloroquine et hydroxychloroquine (HCQ)

La chloroquine et l'HCQ, isolément ou en association à l'azithromycine, doivent être prescrits dans le contexte d'essais cliniques ;

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 ;

l'IDSA précise qu'en raison de l'incertitude quant à ses risques et avantages, l'utilisation de l'HCQ doit se faire dans le cadre d'un essai clinique. En raison du risque de toxicité, l'IDSA recommande que la combinaison l'HCQ + azithromycine ne soit utilisée que dans le cadre d'essai clinique.

Association fixe lopinavir/ritonavir

L'IDSA recommande l'utilisation du lopinavir/ritonavir uniquement dans le cadre d'essais cliniques chez les patients hospitalisés.

Immunothérapie

Le tocilizumab et le plasma de convalescent doivent être prescrits dans le contexte d'essais cliniques.

1.2 Des recommandations du *National Institutes of Health* (NIH) (révision du 11 juin 2020)¹ [8]

Chloroquine et hydroxychloroquine

Le NIH rappelle l'existence de dysrythmies graves chez les patients atteints de Covid-19 traités par chloroquine ou HCQ, souvent en association avec l'azithromycine ou d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme (ECG). La *Food and Drug Administration* (FDA) met en garde contre l'utilisation de chloroquine ou de l'HCQ pour le traitement du Covid-19 à l'extérieur de l'hôpital ou hors essai clinique. En cas d'utilisation de ces médicaments, une surveillance des effets indésirables en particulier cardiaques (allongement de l'intervalle QTc) (AIII).

Le NIH [8] se prononce contre l'utilisation de la chloroquine ou de l'HCQ pour le traitement du Covid-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique (AII).

Le NIH se prononce contre l'utilisation de l'HCQ à la posologie de 600 mg x 2 pendant 10 jours (niveau de recommandation AI) et contre une utilisation en ambulatoire.

Le NIH se prononce, contre l'utilisation de l'association l'HCQ + azithromycine, sauf dans le cadre d'un essai clinique (AIII).

Remdésivir

Le NIH recommande le remdésivir chez les patients hospitalisés avec forme grave de Covid-19 définie par une SpO₂ ≤ 94% en air ambiant, supplémentation en oxygène (AI).

¹ Gradation des recommandations : A = forte; B = modéré; C = optionnelle Niveau de preuve : I = un ou plusieurs essais randomisés avec des résultats cliniques et/ou des critères d'évaluation biologiques validés ; II = un ou plusieurs essais non randomisés de qualité ou études de cohorte observationnelle ; III = avis d'expert

Le NIH recommande le remdésivir chez les patients sous ventilation mécanique ou sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO : *Extracorporeal membrane oxygenation*) (BI). Le NIH rappelle que le remdésivir n'est pas approuvé par la FDA, qu'il est accessible via un programme d'accès en urgence, pour les enfants de moins de 18 ans et les femmes enceintes.

Association fixe lopinavir/ritonavir et autres inhibiteurs de la protéase

Le NIH se prononce contre l'utilisation du lopinavir/ritonavir (AI) et des autres inhibiteurs de la protéase (AIII) en dehors des essais cliniques.

Immunothérapie

Le NIH considère les données insuffisantes pour recommander ou non l'utilisation de plasma de convalescents ou d'immunoglobulines anti SARS-CoV-2 (AIII) ;

le NIH se prononce contre l'utilisation d'immunoglobulines non spécifiques anti-SARS-CoV-2 (IVIG) en dehors d'essais clinique (AIII) ;

le NIH considère les données insuffisantes pour recommander ou non l'utilisation d'anti IL-1 (anakinra) et d'anti IL-6 (sarilumab, siltuximab, tocilizumab (AIII) ;

Le NIH se prononce contre l'utilisation des autres immunomodulateurs en dehors des essais cliniques, comme les interférons (AIII) en raison du manque d'efficacité au cours du SARS et du MERS-CoV et de leur toxicité, et comme les inhibiteurs de la Janus kinase (baricitinib) (AIII) en raison de leur effet immunosuppresseur.

1.3 Des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [9]

L'OMS recommande de ne pas utiliser les molécules suivantes, en curatif ou en prophylaxie, en dehors des essais cliniques : la chloroquine et l'HCQ, isolément ou en association à l'azithromycine, les antiviraux tels que la combinaison fixe lopinavir/ritonavir, le remdésivir, l'umifénovir, le favipiravir, les immunomodulateurs tels que le tocilizumab, l'Interferon-β-1a, et le plasma thérapeutique en raison de l'absence d'un niveau de preuve suffisant en faveur de leur utilisation (littérature principalement de nature observationnelle) et l'importance des effets indésirables observés respectivement pour :

- la chloroquine et l'HCQ, isolément ou en association à l'azithromycine, à type d'allongement de l'intervalle QTc à l'ECG et du risque de majoration de la toxicité cardiaque en cas d'association ;
- le lopinavir/ritonavir, à type d'effets indésirables (EI) gastro-intestinaux ;
- le remdésivir, à type d'élévation des enzymes hépatiques, de complications gastro intestinales, de rash, d'insuffisance rénale, d'hypotension artérielle ;
- l'umifénovir, à type de diarrhées et de nausées ;
- le favipiravir, à type de prolongement de l'intervalle QT à l'ECG ;
- l'interféron, à type de fièvre et de rhabdomyolyse ;
- le tocilizumab, à type d'infections des voies respiratoires hautes, de nasopharyngites, de céphalées, d'hypotension, d'élévation des ALT, de réactions au site d'injection.

l'OMS précise les critères requis pour une prescription hors essai (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-Covid-19>).

1.4 Des Recommandations du *National Health Service du Royaume-Uni (NHS)* [10]

Chloroquine et hydroxychloroquine

En l'absence de preuves claires et définitives sur la sécurité d'utilisation et de l'efficacité de la chloroquine et de l'HCQ, ces médicaments ne doivent être utilisés pour le Covid-19 que dans le cadre d'essais cliniques.

Remdésivir

Le remdésivir pourrait être disponible pour certains malades hospitalisés, sans autre précision.

1.5 Des recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) Québec

Chloroquine et hydroxychloroquine [11]

- **Prophylaxie** : l'incertitude entourant la plausibilité biologique ainsi que l'efficacité et l'innocuité de la chloroquine et de l'HCQ en prévention de l'infection par le SARS-CoV-2 ne permettent pas de recommander leur usage en prophylaxie en dehors d'un protocole de recherche.
- **Traitement curatif** :

Covid-19 confirmé chez des patients non hospitalisés :

Aucune donnée ne permet de recommander l'usage de la chloroquine ou de l'HCQ en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation.

Covid-19 confirmé chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique :

Les données empreintes d'incertitude documentant l'efficacité de ces médicaments ne permettent pas de recommander l'usage de la chloroquine ou de l'HCQ, en association ou non avec l'azithromycine, en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation (patients hospitalisés dans un état grave ou critique).

Remdésivir [12]

- **Prophylaxie** : l'absence de données d'efficacité concernant l'utilisation du remdésivir en prophylaxie pré- ou post- exposition de l'infection par le SRAS-CoV-2 ne permet pas de recommander son usage dans ce contexte en dehors d'un protocole de recherche.
- **Traitement curatif** :

Covid-19 confirmé chez des patients non hospitalisés :

Aucune donnée ne permet de recommander l'usage du remdésivir en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation.

Covid-19 confirmé chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique :

Les données empreintes d'incertitude documentant l'efficacité de ce médicament ne permettent pas de recommander l'usage du remdésivir en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation.

Association fixe lopinavir/ritonavir [13]

- **Prophylaxie** : l'absence de données d'efficacité concernant l'utilisation de l'association lopinavir-ritonavir en prophylaxie post-exposition de l'infection par le SARS-CoV-2 ne permet pas de recommander son usage dans ce contexte en dehors d'un protocole de recherche.

- **Traitement curatif** :

Covid-19 confirmé chez des patients non hospitalisés :

Aucune donnée ne permet de recommander l'usage de l'association lopinavir-ritonavir en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation.

Covid-19 confirmé chez des patients hospitalisés :

Les données empreintes d'incertitude documentant l'efficacité de ces médicaments ne permettent pas de recommander l'usage de l'association lopinavir-ritonavir, seule ou en association avec d'autres antiviraux, en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation.

Covid-19 confirmé chez des patients hospitalisés admis en unité de soins intensifs :

L'usage de l'association lopinavir/ritonavir chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 admis en soins intensifs n'est pas recommandé en dehors d'un protocole de recherche.

Immunothérapie [14].

- **Prophylaxie** : les thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ne peuvent pas être envisagées en prévention ni comme traitement prophylactique chez les personnes exposées au virus.

- **Traitement curatif** :

Covid-19 confirmé chez des patients non hospitalisés :

Les thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ne peuvent pas être envisagées chez des patients atteints de Covid-19 confirmé dont l'état clinique ne justifie pas une hospitalisation.

Covid-19 confirmé chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique :

L'incertitude des données documentant l'efficacité des thérapies dirigées contre l'interleukine-6 (siltuximab) ou son récepteur (tocilizumab, sarilumab) ne permettent pas de recommander l'usage de ces traitements en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation avec une élévation des marqueurs inflammatoires ou une évolution compatible avec un syndrome de libération des cytokines.

1.6 Des recommandations canadiennes [15]

Les recommandations du Gouvernement du Canada se limitent au traitement de support ou *standard of care* (SOC) et ne mentionnent aucun traitement spécifique pour la prise en charge des patients atteints de Covid-19.

Elles précisent qu'il n'existe aucune donnée probante qui permettrait de recommander un traitement spécifique contre le Covid-19 aux patients chez qui la maladie est confirmée. De nombreux essais cliniques sont en cours. Tant que des traitements spécifiques ne sont pas

disponibles, tout médicament devrait être administré dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé.

L'utilisation de thérapies expérimentales contre le Covid-19 devrait se faire dans le cadre d'essais contrôlés randomisés dont l'éthique a été approuvée.

1.7 Des recommandations de l'institut des maladies infectieuses L. Spallanzani, Rome [16]

- Patients atteints de Covid-19 asymptomatique ou de gravité légère :
 - Traitement symptomatique ;
 - Pas de traitement à effet antiviral attendu.
- Patients atteints de Covid-19, stable présentant des symptômes respiratoires et/ou systémiques (par exemple score de détérioration clinique MEWS (*Modified Early Warning Score*) <3) :
 - Traitement de support : SOC ;
 - Antiviraux :
 - lopinavir/ritonavir et HCQ phosphate ou chloroquine,
 - (darunavir si lopinavir indisponible).
- Patients atteints de Covid-19 avec forme respiratoire, cliniquement instable, mais en situation non critique (score de détérioration clinique MEWS 3-4)
 - SOC
 - Antiviraux :
 - Remdésivir (GS-5734),
 - Si non disponible: lopinavir/ritonavir et HCQ ou chloroquine et tocilizumab,
 - (darunavir si lopinavir indisponible),
 - Recours au tocilizumab si présence d'au moins un des critères suivants : (i) rapport PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg ; (ii) aggravation rapide des conditions respiratoires avec ou sans possibilité de ventilation non invasive ou invasive, (iii) taux d'IL-6 > 40 pg/ml (si non disponible, taux de D-dimères > 1000 ng/ml.
- Patients atteints de forme critique de Covid-19 (par exemple score de détérioration clinique MEWS > 4)
 - SOC ;
 - Antiviraux :
 - Remdésivir (GS-5734),
 - Si non disponible: lopinavir/ritonavir et HCQ ou chloroquine et tocilizumab,
 - (darunavir si lopinavir indisponible),
 - Recours au tocilizumab si présence d'au moins un des critères suivants : (i) rapport PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg ; (ii) aggravation rapide des conditions respiratoires avec ou sans possibilité de ventilation non invasive ou invasive; (iii) taux d'IL-6 > 40 pg/ml (si non disponible, taux de D-dimères > 1000 ng/ml.

1.8 Des recommandations du CDC chinois [17]

Le CDC chinois recommande le recours à l'interféron alpha, le lopinavir/ritonavir, la ribavirine en association au lopinavir/ritonavir, le phosphate de chloroquine (l'HCQ n'est pas mentionnée), l'umifénovir, avec mise en garde contre les effets indésirables en général, et cardiaques pour la chloroquine, et les interactions médicamenteuses.

1.9 Des recommandations de l'hôpital Zhongnan, Wuhan, Chine [18]

Il n'existe aucune preuve découlant d'essais randomisés contrôlés permettant de recommander un traitement spécifique contre le SARS-CoV-2 dans les cas suspects ou confirmés.

L'inhalation d'interféron en aérosol peut être envisagée, de même que le recours au lopinavir/ritonavir (recommandation de niveau faible).

1.10 Des recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV-2. SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPLF-SPLF², mises en œuvre avec la mission COREB nationale (version 7 du 12/06/2020).

Aucun traitement antiviral spécifique n'a démontré son efficacité : ni le remdésivir, ni l'association lopinavir/ritonavir, ni l'HCQ. Cela renforce l'importance à accorder aux traitements symptomatiques et aux soins de support.

La priorité doit être donnée à la réalisation d'études de haut niveau de preuve, absolument nécessaires. Il est hautement souhaitable qu'une attention particulière soit portée aux molécules dont les données précliniques sont suffisamment avancées et prometteuses pour ne pas manquer leur passage en essai clinique accéléré

Pour les patients en état grave et/ou en réanimation ne pouvant participer à un essai, l'usage compassionnel de plasma de convalescent ou de Tocilizumab peut être envisagé.

La priorité doit être donnée à la réalisation d'études de haut niveau de preuve, absolument nécessaires. Par exemple, les essais randomisés DisCoVery et Solidarity, pilotés par l'INSERM et l'OMS, multicentriques, adaptatifs, qui visent à étudier l'innocuité et l'efficacité des traitements de COVID-19 chez les patients adultes hospitalisés, intègrent la plupart des thérapeutiques proposées dans ce document (ie remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir/interferon bêta, hydroxychloroquine) avec un objectif d'inclusion, au total, de 3 200 et 10 000 patients respectivement.

Dans tous les cas, compte-tenu de l'absence de traitement spécifique établi, les traitements de support à visée "symptomatique" et les soins de confort doivent être renforcés. Ils doivent être administrés selon les règles de l'art. L'accompagnement des patients en phase avancée doit être attentif et approprié à leur état. Le temps consacré à l'information du patient et de ses proches, renouvelé autant que nécessaire, est essentiel en vue de l'adhésion à la stratégie envisagée

1.11 Des recommandations des Hôpitaux Universitaires de Genève

Chloroquine et hydroxychloroquine [19]

La preuve de l'efficacité clinique de l'HCQ et de la chloroquine dans le traitement des patients atteints de Covid-19 n'a pas été établie. De grands essais randomisés contrôlés sont en cours pour évaluer son efficacité en traitement et en prévention du Covid-19. Une augmentation des effets indésirables notamment cardiaques a été observée avec l'utilisation de l'HCQ et la chloroquine, seules ou en association à l'azithromycine. Il est recommandé dorénavant de privilégier la prescription de l'HCQ dans le cadre d'un essai clinique, avec un monitoring cardiaque et en vérifiant l'absence de co-médications

² SRLF : Société de Réanimation de Langue française

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SFMU : Société Française de la Médecine d'Urgence

GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

SPLF : Société de Pathologie infectieuse de langue française

SPLF : Société de pneumologie de langue française

COREB : Coordination Opérationnelle Risque Epidémique et Biologique

allongeant l'intervalle QT (antiémétiques, macrolides, quinolones, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipsychotiques) avant toute prescription.

Association fixe lopinavir/ritonavir [20]

Aucune étude n'a montré d'effet délétère dans le devenir des patients recevant ce traitement. Sa prescription doit tenir compte de la balance entre les effets indésirables graves, les interactions médicamenteuses et le bénéfice escompté.

Anti-IL6 [21]

L'utilisation du tocilizumab (et d'autres anti-IL6R : sarilumab, siltuximab) est hors autorisation de mise sur le marché (AMM) et le rapport bénéfice/risque doit être discuté avec le patient. Leur utilisation devrait ainsi être privilégiée dans le cadre d'essais cliniques.

Immunomodulateurs (anakinra, emapalumab, JAK inhibiteurs)

Absence de recommandations [22]

2. Des données de pharmacovigilance des centres régionaux de pharmaco vigilance (CRPV) pour les médicaments utilisés dans le contexte du Covid-19 [détails annexe 3]

2.1 Données des CRPV de Dijon et Nice

En collaboration avec le réseau national des CRPV, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en place une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints du Covid-19, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en dehors des essais cliniques. Plusieurs molécules sont suivies dont l'HCQ et le lopinavir/ritonavir. Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse qualitative des cas d'effets indésirables médicamenteux déclarés spontanément par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont recueillies, analysées et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance par le réseau des 31 CRPV. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi n'a pas vocation à rendre compte de l'exhaustivité du nombre de cas réellement survenus, et ce notamment en raison de la très forte sous-notification, mais permet d'émettre des signaux de sécurité en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes.

Le CRPV de Dijon est chargé depuis le 27 mars 2020 d'une enquête générale qui recense l'ensemble des effets indésirables déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance en lien avec des médicaments utilisés chez des patients pris en charge pour une infection à Covid-19. Le CRPV de Nice réalise une enquête complémentaire portant spécifiquement sur les effets cardiovasculaires de ces traitements.

Des bilans sont mis en ligne de façon régulière sur le site de l'ANSM [23].

Le détail des analyses figure en annexe 3.

Le principal signal de sécurité de l'enquête de pharmacovigilance du CRPV de Dijon est la **toxicité cardiaque** (44% des 398 cas d'effets indésirables imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19) surtout pour l'HCQ (66% des effets indésirables rapportés) mais également pour l'association lopinavir/ritonavir (14% des effets indésirables rapportés). Par ailleurs, les effets indésirables rénaux et hépatiques rapportés avec l'association lopinavir/ritonavir sont également préoccupants, notamment au regard de quelques cas présentant des éléments de sévérité pouvant impacter négativement la prise en charge des patients. Enfin, des effets indésirables graves liés à un mésusage en ambulatoire de l'HCQ ont été rapportés.

Depuis le 27 mars 2020 et jusqu'au 4 juin 2020, le CRPV de Nice a analysé 186 effets

indésirables cardiaques dont 167 notifiés graves, déclinés en 4 morts soudaines ou inexplicables, 6 arrêts cardiaques dont 4 ayant bénéficié d'un choc électrique externe (CEE), 18 troubles du rythme ventriculaire (8 cas de tachycardie ventriculaire, 9 cas d'extrasystoles ventriculaires préoccupantes, 1 cas de bigéminisme), 25 cas troubles de la conduction (3 blocs auriculo-ventriculaires ou blocs de branche, 22 bradycardies), 120 prolongations de l'intervalle QTc à l'ECG ou d'allongement anormal [dont 64 QTc > 500 ms (53%) et 15 prolongations > 60ms (11%) par rapport à l'ECG de base, ceci étant préoccupant] et 13 troubles cardiaques autres (6 troubles du rythme supraventriculaire, 2 insuffisances cardiaques et 5 autres effets cardiaques n'entrant pas dans ces catégories (douleur thoracique, sensation de malaise, tachycardie sinusale)].

La grande majorité des cas est associée à l'HCQ (85%) avec (48%) ou sans azithromycine.

Au total, au vu de ces éléments et de l'absence de bénéfice démontré de façon robuste dans le traitement du Covid-19, les CRPV considèrent que la balance bénéfique / risque de l'HCQ seule et en association à l'azithromycine et du lopinavir/ritonavir est défavorable en dehors de l'encadrement des essais cliniques.

2.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Dans le cadre du plan de surveillance des effets indésirables médicamenteux en lien avec l'infection à SARS-CoV-2 mis en place par l'ANSM le 27 mars 2020, les CRPV de Tours et de Marseille ont réalisé une expertise des déclarations de pharmacovigilance suspectant l'implication d'un AINS dans une forme plus grave qu'attendue de Covid-19 (analyse portant sur 37 cas sur une période de 2 mois).

Cette hypothèse est étayée par des données expérimentales suggérant que l'ibuprofène augmente l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, qui sert de récepteur au virus et par des données mécanistiques, les AINS empêchant le processus inflammatoire utile à la phase initiale de l'infection virale.

Tous les cas notifiés avaient une infection à SARS-CoV-2 compliquée de pneumonie, dont certaines avec insuffisance respiratoire aiguë nécessitant un séjour en réanimation. Parmi ces derniers, les patients ayant pris un AINS pour les symptômes précoces de l'infection avaient des caractéristiques cliniques différentes des cas de réanimation décrits par Santé publique France (patients plus jeunes, moins de comorbidités, évolution plus fréquente vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)).

En revanche, les patients ayant un traitement chronique par AINS avaient des caractéristiques similaires ; le sur-risque éventuel lié à l'AINS étant à la marge par rapport à celui inhérent au terrain.

Ainsi, en cas de symptôme précoce évoquant une infection à SARS-CoV-2, un traitement chronique par AINS pour une pathologie rhumatologique peut être poursuivi en raison du bénéfice attendu. En revanche, en l'absence d'étude clinique en faveur d'un bénéfice des AINS sur les symptômes précoces de l'infection à SARS-CoV-2 et du risque possible d'aggravation, la recommandation est de ne pas utiliser d'AINS pour des symptômes précoces évocateurs de Covid-19 (toux fébrile, myalgies, syndrome pseudo-grippal...).

3. De la recherche bibliographique avec analyse critique des articles relatifs à l'utilisation de thérapeutiques ciblées, arrêtée au 24 mai 2020, (cf Annexe 4)

L'analyse bibliographique détaillée se trouve en Annexe 3.

Aucune étude publiée au 24 mai 2020 n'a apporté la preuve, quel que soit son niveau, qu'un traitement pouvait être sûr et efficace pour lutter spécifiquement contre le Covid-19.

Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander, en particulier, l'utilisation d'un traitement spécifique par HCQ en association ou non avec l'azithromycine, remdesivir, lopinavir/ritonavir ni par immunomodulateurs (anti-IL1, anti IL-6, inhibiteurs de la janus kinase) ni de plasma de convalescents 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.

4. Des éléments relatifs à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19

4.1 De la rétractation par le Lancet de l'étude publiée de Mehra et al., en raison de l'impossibilité d'accéder à la base de données pour une nouvelle analyse par un comité indépendant [24]

4.2 De la recommandation temporaire du groupe exécutif de l'essai Solidarity concernant l'essai européen DisCoVeRy, le 23/05/2020.

Rappel : Tenant compte des études non randomisées observationnelles publiées sur l'efficacité et la tolérance de l'HCQ pour les patients hospitalisés pour Covid-19 et du débat qui était survenu dans la communauté médicale et scientifique, le comité exécutif de Solidarity avait décidé d'un commun accord, le 23/05/2020 de suspendre temporairement, l'allocation des patients dans le bras HCQ.

4.3 Des dispositions prises pour l'essai RECOVERY (UK) [25]

Rappel : Après un examen urgent des données non aveuglées pour la comparaison HCQ versus SOC dans l'essai randomisé RECOVERY par le président du *Data Monitoring Committee* (DMC) indépendant, et de discussions avec la *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), le comité indépendant de suivi des données avait poursuivi les inclusions dans RECOVERY sans interruption.

Hydroxychloroquine

Depuis, un communiqué le 5 juin 2020 de résultats préliminaires, indique une absence d'efficacité de l'HCQ dans le cadre de cet essai clinique avec une décision d'arrêt des inclusions dans le bras de cet essai multi-bras. En effet, parmi les 1 542 patients (randomisés) traités par HCQ comparés aux 3132 patients traités par SOC seul, il n'a pas été constaté de différence significative entre les 2 bras de l'essai pour le critère de jugement principal qui était la mortalité à 28 jours : 25,7 % dans le bras HCQ versus 23,5 % dans le bras SOC, HR 1,11 [IC 95 % ; 0,98-1,26]; $p = 0,10$. Il n'a pas été constaté de bénéfice sur la durée du séjour à l'hôpital ni sur les autres critères de jugement résultats. Les inclusions du bras HCQ ont depuis été arrêtées en raison de l'absence de différence significative sur la mortalité à J28.

Il est prématuré d'en tirer des conclusions, ces éléments non publiés devant être analysés selon le profil des patients, les délais de traitement, et vérifiés, ce d'autant que la mortalité dans les deux bras comparés est élevée.

4.4 Des dispositions prises par l'OMS concernant l'hydroxychloroquine [26]

Après avoir décidé le 23 mai 2020 d'une interruption temporaire des inclusions dans les bras de traitement HCQ dans les essais cliniques, en raison de doutes sur la sécurité d'utilisation, l'OMS a convenu, en accord avec le groupe exécutif des essais Solidarity, de la reprise des essais en date du 03 juin 2020

4.5 Du communiqué de presse de la FDA en date du 15 juin 2020 mettant en garde contre l'utilisation de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine pour COVID-19 en

dehors de l'hôpital ou d'un essai clinique en raison du risque de problèmes de rythme cardiaque

En date du 15 juin 2020: sur la base d'analyses en cours et de données scientifiques émergentes, la FDA a **révoqué l'autorisation d'utilisation d'urgence** pour utiliser l'hydroxychloroquine et la chloroquine pour traiter COVID-19 en ambulatoire et chez certains patients hospitalisés lorsqu'un essai clinique n'est pas disponible ou que la participation n'est pas possible.

La FDA précise que cette décision repose la base des résultats récents d'un vaste essai clinique randomisé mené auprès de patients hospitalisés qui a indiqué que ces médicaments ne présentaient aucun avantage pour réduire la probabilité de décès ou accélérer la guérison et que ce résultat était cohérent avec d'autres nouvelles données, y compris celles montrant que la posologie suggérée était peu susceptible de tuer ou d'inhiber le virus en cause.

En conséquence, la FDA considère que les critères justifiant une autorisation d'utilisation d'urgence ne sont plus remplis [27-29].

5. De l'extension du cadre compassionnel du remdésivir par l'Agence européenne du médicament (EMA) [30]

En Europe, l'EMA a recommandé le 11 mai 2020 une extension du cadre compassionnel du remdésivir aux patients atteints de formes sévères de Covid-19 autres que celles ayant justifié une prise en charge en réanimation avec ventilation mécanique : patients oxygéno-requérants, sous ventilation non invasive, sous *optiflow* ou ECMO.

6. Plasma de convalescents

Dans l'avis relatif à l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19 du 27 avril 2020 [6], le HCSP recommandait :

- De privilégier, chaque fois que possible, l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents dans le cadre des essais thérapeutiques menés en France ;
- d'autoriser l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents en dehors d'un essai thérapeutique lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai thérapeutique n'est pas possible, en particulier pour des raisons d'éloignement géographique, en retenant les mêmes indications que celles définies par les critères d'inclusion dans les essais thérapeutiques en cours en France ;
- de laisser ouverte la possibilité d'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents dans un nombre limité de situations particulières qui devront faire l'objet d'une décision médicale collégiale au niveau de l'unité de soins où le patient est pris en charge.

On dispose depuis le 3 juin 2020 des résultats d'un essai randomisé multicentrique conduit en Chine entre le 14 février et le 1^{er} avril 2020, auquel 103 patients atteints de formes graves Covid-19 ont participé. Il était prévu d'inclure 200 patients mais l'essai a été arrêté faute de recrutement en raison de la fin de l'épidémie.

Dans le bras intervention, le plasma de convalescents avait un titre d'anticorps anti-S-RBD au moins égal à 640 et a été administré à raison d'une poche de 200 à 300 ml, soit 4 à 13 ml/kg de poids. Dans le bras témoin, les patients bénéficiaient d'une prise en charge thérapeutique standard. Le délai médian entre les premiers symptômes de Covid-19 et la randomisation était de 27 jours et de 30 jours dans les bras intervention et témoins, respectivement.

Le critère de jugement principal était l'amélioration clinique à J28, définie par la sortie du patient vivant de l'hôpital ou l'amélioration de 2 points sur une échelle de gravité qui en compte 6 (1 = sortie, 6 = décès).

Cette issue a été observée chez 51,9 % des 52 patients du bras intervention contre 43,1 % des 51 patients du bras témoin (différence 8,8% [IC 95% -10,4%-28.0%]; (*hazard ratio*) (HR), 1.40 [IC 95%, 0,79-2,49]; $p = 0,26$).

Dans une analyse en sous-groupes, l'évolution était plus favorable chez les patients ayant reçu du plasma de convalescents lorsqu'ils étaient atteints d'une forme grave n'engageant pas le pronostic vital, alors qu'aucun bénéfice n'était enregistré dans le sous-groupe des patients ayant une forme engageant le pronostic vital.

Il n'a pas été observé de différence sur la mortalité à 28 jours entre les 2 groupes (15,7% vs 24,0%; OR, 0,65 [IC 95%, 0,29-1,46]; $p = 0,30$). Deux patients ont présenté des effets indésirables dans les heures consécutives à la transfusion de plasma, frissons et éruption cutanée dans les 2 heures suivant la transfusion pour l'un, aggravation de dyspnée et cyanose dans les 6 heures suivant la transfusion pour l'autre. Dans les 2 cas, les effets se sont améliorés après administration de dexaméthasone.

Une étude observationnelle (non encore publiée à la date du 10 juin 2020) a étudié la sécurité de la transfusion de plasma de convalescents ABO-compatible à 5000 adultes hospitalisés aux USA pour une forme grave de Covid-19 ou engageant le pronostic vital, dans le cadre du programme d'accès compassionnel mis en œuvre par la FDA.

L'incidence des effets indésirables graves (EIG) survenus dans les premières heures post-transfusion a été inférieure à 1% et la mortalité de 0,3%. Sur les 36 EIG enregistrés, 25 ont été classés comme possiblement attribuables à la transfusion de plasma [4 décès, 7 TACO (*transfusion associated circulatory overload*), 11 TRALI (*transfusion-related acute lung injury*), 3 réactions allergiques].

Ces données apportent des arguments convaincants en faveur de la sécurité de la transfusion de plasma de convalescents à des malades atteints de formes graves de Covid-19.

Des résultats d'études robustes sont attendus pour étayer l'efficacité.

7. Corticoïdes

Le comité directeur de l'essai Recovery a interrompu le recrutement dans le bras dexaméthasone le 8 juin 2020, un nombre suffisant de patients ayant été inclus pour conclure sur l'efficacité.

2104 patients randomisés pour recevoir la dexaméthasone (6 mg une fois par jour per os ou par voie intraveineuse pendant dix jours) ont été comparés à 4321 patients recevant les soins de support. La dexaméthasone a réduit le nombre de décès d'un tiers chez les patients ventilés (RR 0,65 [IC 95 % 0,48 à 0,88]; $p = 0,0003$) et d'un cinquième chez les autres patients bénéficiant d'une oxygénothérapie (RR 0,80 [IC 95% 0,67 à 0,96]; $p=0,0021$). Aucun bénéfice n'a été retrouvé chez les patients ne requérant pas de soutien respiratoire (RR 1,22 [IC 0,86 à 1,75 ; $p=0,14$).

Sur la base de ces résultats, le nombre de décès évités par l'utilisation dexaméthasone serait de 1 sur 8 chez les patients ventilés et de 1 sur 25 chez les patients oxygénorequérants [31].

Il est toutefois prématuré d'en tirer des conclusions, ces résultats préliminaires non publiés devant être analysés selon le profil des patients et vérifiés.

Au total, le HCSP considère :

Que les données actuelles disponibles, issues de la littérature, n'apportent pas la preuve d'un bénéfice sur l'évolution du Covid-19 permettant de recommander l'utilisation, en dehors du cadre d'essais cliniques randomisés, ni des traitements à effet anti-viral supposé, ni des immunomodulateurs (anti-IL1, anti IL-6, inhibiteurs de la janus kinase), ni du plasma de convalescents.

Le HCSP constate, plus de quatre mois après le début de l'épidémie, qu'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 basée sur des critères cliniques et virologiques. Certaines études observationnelles ont pu documenter la sécurité d'emploi.

Le HCSP regrette l'absence de coordination des essais entrepris au niveau national ; en effet, en l'absence d'axe directeur et de questions prioritaires clairement posées, il existe de multiples essais concurrentiels n'ayant pu chacun atteindre l'effectif cible pour permettre une conclusion. Le HCSP regrette l'absence d'étude chez l'enfant et la femme enceinte.

Le HCSP rappelle ses recommandations antérieures :

- Que 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) et que les moyens humains nécessaires y soient affectés. Ceci est indispensable pour avancer sur la connaissance de la maladie, 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 des suivantes. Les orientations qui suivent ne concernent donc que les patients qui ne pourraient être inclus dans un essai clinique ;
- Que 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 hors des indications de l'AMM, et en dehors du cadre d'essais cliniques et des recommandations déclinées ci-dessous ;
- Que tout médecin sache expliquer à un malade atteint de Covid-19, à défaut à sa famille ou ses proches, qu'il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique validé et que le traitement de support est à adapter à l'état du malade constitue l'essentiel de la prise en charge. Tous les patients atteints de Covid-19, ou à défaut leurs proches, doivent bénéficier 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 ;
- Que si l'indication d'un traitement a été retenue de façon collégiale, il soit initié le plus rapidement possible dans le but d'éviter le passage à une forme grave nécessitant un transfert en réanimation, et que le patient soit inclus dans la mesure du possible dans la cohorte French COVID-19 (<https://reacting.inserm.fr/>).

Dans l'attente des données robustes issues d'études cliniques sur le 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 une étude de cohorte [cohorte Isaric ou (french cohort study)] ou un registre officiel, ou une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) s'il devait en exister.

Le HCSP recommande :

- **Patient atteint de Covid-19 pris en charge en ambulatoire :**
 - La mise en place d'un traitement symptomatique ;
 - L'abstention de prescription d'un traitement spécifique, sauf inclusion dans un essai thérapeutique tel que défini ci-dessus.

- **Patient atteint de Covid-19 hospitalisé en médecine (avec pneumonie oxygène-requérante) :**
 - La mise en place d'un traitement symptomatique de support dit « Standard of Care » (SOC) adapté à l'état du patient, qui constitue la référence ;
 - L'abstention de prescription d'un traitement spécifique ;
 - L'inclusion prioritaire dans un essai thérapeutique tel que défini ci-dessus.

Pour les patients non éligibles à l'inclusion dans un essai thérapeutique, le SOC est la référence.

La prescription de tout autre médicament, après l'évaluation du rapport bénéfice/risque, est laissée à l'appréciation du prescripteur sur décision collégiale (usage compassionnel³).

- **Patient atteint de Covid-19 hospitalisé en réanimation :**
 - La mise en place d'un traitement symptomatique de support (SOC) adapté à l'état du patient, qui constitue la référence ;
 - L'abstention de prescription d'un traitement spécifique ;
 - L'inclusion prioritaire dans un essai thérapeutique tel que défini ci-dessus.

Pour les patients non éligibles à l'inclusion dans un essai thérapeutique, le SOC est la référence.

La prescription de tout autre médicament, après l'évaluation du rapport bénéfice/risque est laissée à l'appréciation du prescripteur sur décision collégiale (usage compassionnel³).

Le HCSP rappelle que ces recommandations ont été élaborées dans l'état actuel des connaissances et des ressources disponibles et qu'elles seront susceptibles d'évolutions, notamment lorsque les résultats des essais randomisés en cours seront disponibles

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 17 juin 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique

³ Un usage compassionnel correspond à la mise à disposition d'un médicament pour traiter une maladie invalidante ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital de patients ne pouvant pas être traités par un médicament autorisé (ANSM).

Références

1. Avis du 5 mars 2020 à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2 <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>
2. Avis du 23 mars 2020 relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020) <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>
3. Avis (courrier) du 20 mai 2020 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=847>
4. Avis relatif à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19 <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=837>
5. Avis relatif à la répartition des doses de remdésivir pour les patients atteints de Covid-19 du 15 mai 2020. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=854>
6. Avis relatif à l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19 du 27 avril 2020, <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=815>
7. Recommandations IDSA : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/> [Accès le 15/06/2020]
8. <https://www.gov.uk/government/news/selected-nhs-patients-to-access-coronavirus-treatment-remdesivir> [Accès le 15/06/2020]
9. Clinical management of COVID-19. Interim guidance, 18 may 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
10. Recommandations du NHS. <https://www.gov.uk/government/news/chloroquine-and-hydroxychloroquine-not-licensed-for-coronavirus-covid-19-treatment> [Accès le 15/06/2020]
11. Recommandations l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Chloroquine_final.pdf [Accès le 15/06/2020]
12. Recommandations l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_remdesivir.pdf [Accès le 15/06/2020]
13. Recommandations l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_LOPINAVIR-RITONAVIR_KALETRAMC_.pdf [Accès le 15/06/2020]
14. Recommandations l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Anti-IL-6.pdf [Accès le 15/06/2020]
15. Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID 19 – Lignes directrices provisoires. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html> [Accès le 15/06/2020]
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097833/pdf/idr-12-1-8543.pdf> [Accès le 15/06/2020]
17. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> [Accès le 15/06/2020]

18. Jin et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Military Medical Research (2020) 7:4 <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
19. Hôpitaux universitaires de Genève, considérations liées aux médicaments, information pour les professionnels. https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/hydroxy-chloroquine_et_covid-19.pdf
[Accès le 15/06/2020]
20. Hôpitaux universitaires de Genève, considérations liées aux médicaments, information pour les professionnels. https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/kalettra_et_covid-19.pdf
[Accès le 15/06/2020]
21. Hôpitaux universitaires de Genève, considérations liées aux médicaments, information pour les professionnels. https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anti-il6r_et_covid-19.pdf
[Accès le 15/06/2020]
22. Hôpitaux universitaires de Genève, considérations liées aux médicaments, information pour les professionnels. https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anakinra_emapalumab_inhibiteurs_jak_et_covid-19.pdf
[Accès le 15/06/2020]
23. [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0)
24. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet Published Online June 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)
25. <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>
26. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-Covid-19-treatments>
27. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
28. <https://www.fda.gov/media/138945/download>
29. <https://www.fda.gov/media/138946/download>
30. EMA Press release « EMA recommends expanding remdesivir compassionate use to patients not on mechanical ventilation » 11th May 2020, disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation>
31. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 therapy (RECOVERY) Trial on dexamethasone, 16 June 2020. <https://www.hdruk.ac.uk/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-dexamethasone-16-june-2020/>

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé**De** : SALOMON, Jérôme (DGS)**Envoyé** : mardi 7 avril 2020 15:49**À** : CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL; FALIU, Bernard (DGS/MSR/SGHCSP)**Objet** : Saisine HCSP : adaptation des recos thérapeutiques COVID 19

Monsieur le Président, cher Franck,

Actuellement, dans le cadre de la gestion de la crise sanitaire liée au COVID19, de nombreuses équipes de cliniciens tentent des démarches thérapeutiques et recherchent une collégialité sur un certain nombre de médicaments pouvant exercer des effets antiviraux, anti-inflammatoires, anticytokiniques, notamment lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir voire atazanavir; hydroxychloroquine ; azithromycine et en réanimation des corticoïdes, anti-IL6...

Par ailleurs, nous devons être conscients que certaines études pourraient faire émerger prochainement des résultats qui pourraient impacter les recommandations de prise en charge.

Dans ce contexte, si de nouvelles données d'intérêt étaient connues, nous souhaiterions avoir des recommandations en urgence sur l'éventuelle adaptation des recommandations thérapeutiques. Vous pourriez alors vous appuyer sur l'avis du 23 mars, en lien avec l'ANSM et en auditionnant les équipes de recherche concernées.

En fonction de notre connaissance de la présentation officielle de ces résultats, vous pourrez adapter votre organisation, afin de remettre à chaque fois un avis actualisé le vendredi 10 avril, et le vendredi 17 avril.

Vos recommandations pourraient par ailleurs proposer une actualisation des recommandations concernant les autres spécialités pharmaceutiques concernées (dont hydroxychloroquine, azithromycine), au vu des nouvelles publications qui seraient disponibles à la date d'organisation de votre séance de travail.

Nous sommes pleinement conscients que cette saisine en urgence vous mobilise fortement, c'est pourquoi ces recommandations pourraient être d'abord remises sous une forme provisoire.

Bien amicalement,

Professeur Jérôme SALOMON, CMO, MD MPH PhD**Directeur général de la Santé / Directeur de crise****Direction Générale de la Santé, DGS, FRANCE**

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Claire ANDREJAK, CHU Amiens, SPLF

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME

Emmanuel DEBOST, HCSP, Cs MIME

Jean François GEHANNO, HCSP, Cs MIME

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME

Didier LEPELLETIER, HCSP, Cs 3SP

Catherine LEPORTE, COREB

Charles-Edouard LUYT, APHP, La Pitié Salpêtrière

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME

Nathalie MORGENSZTEJN, ANSM

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Christophe RAPP, HCSP, Cs MIME

Nadia SAIDANI, CH Cornouaille, groupe SPILF Emergence

Michel SETBON, HCSP, CsRE

Sylvie VAN DER WERF, CNR des Virus des infections respiratoires (dont la grippe)

Auditionnés

Claudine BERR, INSERM

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP, Cs maladies chroniques

Gaetan GAVAZZI, SFGG

Agnès LEFORT, SFMI

Marc LEONE, SFAR

Denis MALVY, CHU Bordeaux

Xavier LESCURE, APHP, Bichat

Olivier PICONE, AP-HP, Hôpital Louis Mourier, CNGOF, Président de la Fédération Française des Centres de diagnostic Prénatal, Président du groupe de recherche sur les infections pendant la grossesse.

Matthieu REVEST, SPILF

Louis Rachid SALMI, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), Bordeaux

Jean-François TIMSIT, APHP, Bichat

SG HCSP

Sylvie FLOREANI

Annexe 3 : Données de pharmacovigilance des centres de pharmacovigilance (CRPV) – Médicaments utilisés dans le contexte du Covid-19

En collaboration avec le réseau national des CRPV, l'ANSM a mis en place une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints du Covid-19, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en dehors des essais cliniques. Plusieurs molécules sont suivies dont l'hydroxychloroquine (HCQ) et le lopinavir/ritonavir. Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse qualitative des cas d'effets indésirables médicamenteux déclarés spontanément par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont recueillies, analysées et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance par le réseau des 31 CRPV. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi n'a pas vocation à rendre compte de l'exhaustivité du nombre de cas réellement survenus, et ce notamment en raison de la très forte sous-notification, mais permet d'émettre des signaux de sécurité en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes.

Le CRPV de Dijon est chargé depuis le 27 mars 2020 d'une enquête générale qui recense l'ensemble des effets indésirables déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance en lien avec des médicaments utilisés chez des patients pris en charge pour une infection à Covid-19. Le centre de pharmacovigilance de Nice réalise une enquête complémentaire portant spécifiquement sur les effets cardiovasculaires de ces traitements.

Des bilans sont mis en ligne de façon régulière sur le site de l'ANSM. [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0)

- Le bilan général réalisé par le CRPV de Dijon était le suivant :

Au 26 mai 2020, un total de 694 cas a été analysé, dont 77% de cas graves concernant 63% d'hommes d'âge moyen 62,4 +/- 16,0 ans. La majorité, 398 (57%) sont imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19, les autres cas étant répartis entre les médicaments ayant pu aggraver l'infection à Covid-19 (12%) et les cas liés aux autres médicaments prescrits chez ces patients (30%).

Les 398 cas imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19 sont majoritairement liés à l'HCQ (HCQ) (229 cas, 57,5%) et à l'association lopinavir/ritonavir (LOPI/RITO) (156 cas, 39%).

Parmi ces 398 cas sont dénombrés 10 décès, 7 avec l'HCQ +/- associée à l'azithromycine, d'origine cardiaque, et 3 avec l'association LOPI/RITO en lien avec une atteinte rénale dans un cas (associée à une défaillance respiratoire), une pancréatite aiguë dans un contexte d'hypertriglycéridémie pour le second et un choc cardiogénique réfractaire avec défaillance multiviscérale sur sepsis pulmonaire pour le troisième.

Parmi les cas liés à l'HCQ (n=229), de l'azithromycine est associée dans 58% des cas. Les principaux effets indésirables rapportés sont cardiaques (66%), hépatiques (11%), digestifs (7%), cutanés (5%), hématologiques (4%). Il s'agit majoritairement d'effets indésirables attendus (décrits dans le résumé des caractéristiques du produit de l'HCQ). Toutefois, une fréquence supérieure est observée en ce qui concerne les atteintes cardiaques comparativement aux données antérieures de pharmacovigilance (cf ci-après analyse spécifique des atteintes cardiaques par le CRPV de Nice).

Parmi les cas liés à lopinavir/ritonavir (n=156), ils sont majoritairement d'ordre hépatique (47%), digestif (17%) cardiaque (14%), rénal (11%), endocrinien sous forme d'hypertriglycéridémie (8%). Ces effets sont également globalement attendus, avec une

fréquence supérieure également pour les atteintes cardiaques comparativement aux données antérieures de pharmacovigilance. Si la majorité des cas d'atteinte rénale et hépatique est sans signe de sévérité majeure (évolution rapidement favorable à l'arrêt du médicament), plusieurs cas récemment rapportés font état d'une atteinte rénale sévère avec recours à une hémodialyse (3 cas dont un décès) et d'atteinte hépatique avec signes de gravité (2 cas d'augmentation de la bilirubine et baisse du taux de prothrombine).

L'analyse des cas au regard de la date de survenue des effets indésirables, montre une évolution superposable aux données nationales d'hospitalisations pour Covid-19 avec une diminution franche observée à partir des semaines 14 et 15. L'évolution du nombre d'effets indésirables concernant l'HCQ montre un pic plus marqué que pour lopinavir/ritonavir, avec des effets indésirables apparus surtout entre les semaines 13 et 15.

Au total, le principal signal de sécurité dans cette enquête de pharmacovigilance est la toxicité cardiaque (44% des 398 cas d'effets indésirables imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19) surtout pour l'HCQ (66% des effets indésirables rapportés) mais également pour lopinavir/ritonavir (14% des effets indésirables rapportés). Par ailleurs, les effets indésirables rénaux et hépatiques rapportés avec lopinavir/ritonavir sont également préoccupants, notamment au regard de quelques cas présentant des éléments de sévérité pouvant impacter négativement la prise en charge des patients. Enfin, des effets indésirables graves liés à un mésusage en ambulatoire de l'HCQ ont été rapportés.

- Le bilan sur les effets cardiovasculaires réalisé par le CRPV de Nice était le suivant :

Ce bilan a porté plus spécifiquement sur les effets indésirables cardiaques avec l'HCQ et le lopinavir/ritonavir associés ou non à l'azithromycine. Outre leurs propriétés anti-infectieuses, ces médicaments se comportent comme des *multi-channels blockers* » en inhibant des conductances potassiques, sodiques ainsi que certains courants plus spécifiques comme I_f (courant pace-maker) pour HCQ. Les conséquences peuvent être des troubles du rythme et de la conduction chez certains patients, d'autant plus qu'existent des conditions favorisant (atteintes myocardiques sous-jacentes, insuffisance rénale, déséquilibres hydro-électrolytiques, âge, bradycardie...), ce qui est le cas dans le contexte de la maladie Covid-19.

Depuis le 27 mars 2020 et jusqu'au 4 juin 2020, le CRPV de Nice a analysé 186 effets indésirables cardiaques dont 167 notifiés graves, déclinés en 4 morts soudaines ou inexplicables, 6 arrêts cardiaques dont 4 ayant bénéficié d'un CEE, 18 troubles du rythme ventriculaire (8 tachycardie ventriculaire, 9 extrasystoles ventriculaires préoccupantes, 1 bigéminisme), 25 troubles de la conduction (3 blocs auriculo-ventriculaires ou blocs de branche, 22 bradycardies), 120 prolongations du QTc ou d'allongement anormal (dont 64 QTc > 500ms (53%) et 15 prolongations > 60 ms (11%) par rapport à l'ECG de base, ceci étant préoccupant) et 13 troubles cardiaques autres (6 troubles du rythme supraventriculaire, 2 insuffisances cardiaques et 5 autres effets cardiaques n'entrant pas dans ces catégories (douleur thoracique, sensation de malaise, tachycardie sinusale)).

La grande majorité des cas est associée à l'HCQ (85%), avec (48%) ou sans azithromycine. Le lien de causalité entre les traitements utilisés dans la Covid-19 et la survenue d'un effet indésirable cardiaque a été évalué « douteux » dans 7 cas (dont 1 avec facteurs confondants), « plausible » dans 74 cas (dont 10 avec facteurs confondants), « vraisemblable » dans 57 cas (dont 16 avec facteurs confondants), « très vraisemblable » dans 25 cas (dont 2 avec facteurs confondants) et 23 cas sont en attente d'informations complémentaires ou ne permettent pas de conclure.

Le nombre de notifications hebdomadaires d'effets indésirables cardiaques associés à ces traitements, situé initialement entre 25 et 30 notifications/semaine a baissé à partir de la semaine 20, en lien probable avec la diminution du nombre de cas de patients Covid-19 et/ou des mises en gardes régulièrement adressées. Il est observé par les CRPV ayant collecté les

notifications que certaines précautions d'emploi, de suivi et de contre-indication ont été mal ou non appliquées malgré la prescription hospitalière.

Au total,

Au vu de ces éléments et de l'absence de bénéfice démontré de façon robuste dans le traitement du Covid-19, les CRPV considèrent que la balance bénéfice / risque de l'HCQ seule et en association à l'azithromycine et du lopinavir/ritonavir est défavorable en dehors de l'encadrement des essais cliniques.

Annexe 4 : analyse bibliographique pour les thérapeutiques spécifiques

Méthodes de recherche et d'évaluation critique des études thérapeutiques sur le Covid-19

Le Groupe de travail s'est appuyé, à partir du 4 avril 2020, sur l'avis de méthodologistes pour l'analyse critique des études thérapeutiques. Ce sous-groupe s'est lui-même appuyé sur la bibliothécaire de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Santé Publique (ISPED, Université de Bordeaux) pour formaliser les méthodes de recherche bibliographique permettant d'identifier les publications pertinentes.

Recherche bibliographique

La recherche systématique est fondée sur l'analyse des bases de données PubMed/Medline, Embase à travers l'interface Scopus et sur une recherche ciblée sur les sites institutionnels, notamment celui des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), qui inclut la National Library of Medicine, les bases de données de l'OMS, www.clinical.trials.gov, la Cochrane Database et les sites de prépublication avant soumission et lecture par les pairs (medRxiv, chemRxiv et bioRxiv) et diverses autres sources de documents ; la recherche a aussi suivi de manière moins formalisée les sites Inserm-Reacting et expertise collective, *EU Clinical Trial Register*, *Australian New Zealand Clinical Trials Registry* ou de groupes informels (COVID19st.org, ReDo Project, Quiverquant, COVID-19 Trials Tracker, WCG, Artis Venture).

La recherche a porté dans un premier temps sur la période allant de novembre 2019 jusqu'au 8 mai 2020 inclus. Une première mise à jour a été menée à partir de la base de données des CDC jusqu'au 22 mai 2020 inclus ; l'analyse critique présentée dans ce rapport inclut également une mise à jour à partir de la base Scopus, jusqu'au 5 juin 2020. Aucune restriction n'a été faite *a priori* sur la langue, mais les articles en langues non latines ont été exclus en l'absence de traduction disponible. L'analyse critique n'a porté que sur les rapports d'études originales portant sur les traitements médicamenteux, en excluant les lettres à la rédaction, les éditoriaux, notes ou autres opinions et les revues de la littérature.

Analyse critique

Le groupe méthodologique a effectué une lecture critique fondée sur les critères d'évaluations des essais thérapeutiques inclus dans un formulaire (Annexe), intégrant les critères clés retrouvés dans les standards CONSORT, SIGN, dans le livre de R. Salmi et dans l'outil de risque de biais utilisé par la collaboration Cochrane.

Ont été recueillis dans le formulaire, dans une première partie les caractéristiques générales de l'essai, les traitements comparés, le type de schéma d'étude, le stade de la maladie auquel les patients sont inclus, les critères de jugement et l'existence de procédures d'insu et les résultats principaux. Une deuxième partie permet de juger si les principaux critères de qualité d'un essai sont plus ou moins respectés (en trois niveaux correspondant aux recommandations de la collaboration Cochrane) ou si l'information est manquante. Une troisième partie permet de résumer les forces et faiblesses de l'étude et de grader le niveau de confiance, en trois niveaux selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, auquel est rajouté la possibilité de rejeter l'article comme n'apportant aucun élément scientifique valide (étude non comparative notamment). Lorsqu'une étude était d'un niveau de qualité insuffisant pour apporter des éléments informatifs sur l'efficacité ou l'absence d'efficacité d'un traitement, mais que cette étude apportait des éléments en matière de sécurité ou

d'effets indésirables, ces éléments ont été décrits afin d'attirer l'attention des prescripteurs et du suivi en pharmacovigilance.

Les listes de références ont été vérifiées chaque semaine pour identifier les études qui évaluent l'efficacité d'un ou plusieurs traitements. Un premier tri a été fait de manière indépendante par les méthodologistes pour éliminer les études ne portant pas sur un traitement ou fondées sur un schéma d'étude non comparatif; les études comparatives ont alors été réparties entre méthodologistes. Ce tri a été validé lors de réunions régulières. Chaque étude considérée comme potentiellement pertinente peut avoir fait l'objet d'une double lecture critique indépendante; les formulaires de lecture critique ont été discutés lors de réunions régulières, afin d'arriver à un consensus sur les forces, faiblesses et conclusions à rapporter au Groupe de travail. Chaque lecture a finalement permis de rédiger un résumé structuré qui apparaît dans ce rapport uniquement pour les études dont les résultats ont été considérés comme valides et pertinents.

Thérapeutique

Analyse bibliographique

Parmi les 41 844 documents identifiés par les CDC au 22 mai 2020 par la recherche non ciblée, 936 portaient sur le traitement et n'étaient pas des protocoles (cf. Diagramme de flux). Parmi les 15 771 documents identifiés sur Scopus, 15 211 ont été rejetés automatiquement car n'étant pas des études originales ou ayant été publiés avant la dernière mise à jour sur la base des CDC. Après un premier tri, et après avoir retiré les doublons, nous avons identifié 363 documents uniques potentiellement pertinents, dont 250 ont été rejetés et 85 articles dont l'analyse approfondie a abouti à un rejet (Diagramme de flux et Tableau en Annexe) : 20 séries de 5 cas ou moins; 26 séries de cas de petite taille; 19 études non comparatives; et 20 études utilisant un schéma d'étude inadéquat pour défaut de comparabilité ou autre défaut méthodologique majeur.

L'analyse présentée ici, finalisée le 7 juin 2020, a porté sur 28 articles dont, pour une part, des manuscrits en prépublication avant revue par les pairs. La liste des études rejetées est en annexe, et comporte les raisons principales d'exclusion.

Aucune étude n'a permis de documenter une quelconque efficacité avec un niveau de confiance élevé. Une étude de niveau fort apporte des éléments de pharmacovigilance [1] (Lane J. et al.). Six études ont un niveau de confiance intermédiaire, dont trois essais randomisés [2-4] et trois cohortes comparatives [5-7]. Quinze études ont apporté des résultats avec un niveau de confiance faible, dont neuf essais randomisés [8-16] et six cohortes comparatives [17-22]. Par ailleurs, deux études comparatives apportent des éléments de sécurité [23, 24].

Aucune publication d'essai randomisé ou d'étude comparative bien menée n'est disponible pour évaluer l'efficacité et la sécurité des anti-interleukines.

Aucune étude n'a été recensée permettant d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de plasma de convalescents dans un schéma comparatif avec un effectif suffisant de patients.

Au total, aucune étude, quelle que soit son niveau de preuve, n'a apporté de données probantes 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.

1) Hydroxychloroquine (HCQ) associée ou non à azithromycine (AZI)

Efficacité :

Dans l'étude observationnelle rétrospective de Magagnoli et al. [6], la comparaison de l'évolution clinique sous traitement (HCQ versus HCQ + AZI) de trois groupes d'hommes hospitalisés inclus dans la base de données médicales des anciens combattants américains, avec diagnostic de Covid-19 confirmé par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé, a montré une mortalité plus élevée dans le groupe de patients traités uniquement par HCQ par rapport à ceux n'ayant pas reçu ce médicament, après prise en compte des différences initiales entre les groupes par l'utilisation d'un score de propension (HRa, 2,61 ; [IC 95 % 1,10 à 6,17]; p=0,03). Cet excès de mortalité n'existait pas dans le groupe traité par HCQ + azithromycine (HRa, 1,14 ; [0,56 à 2,32]; p=0,72). Le risque de passage en ventilation mécanique était similaire dans les trois groupes.

Selon les résultats de l'étude observationnelle comparative rétrospective de patients hospitalisés de Barbosa et al. [17], l'HCQ (800 mg/j X 2j puis 200 à 400 mg/j X 3-4 j), pourrait augmenter la nécessité d'assistance respiratoire chez les 63 patients porteurs ou non de facteurs de risque de formes graves de Covid-19. L'HCQ était associée à une nécessité d'escalade d'assistance respiratoire (HR 7,18 [IC95 % : 1,50-34,51]), (p=0,013), une tendance non significative à l'aggravation du rapport neutrophiles/lymphocytes (+9,59 contre +1,58, p=0,051) et un risque plus élevé d'intubation (p=0,051), après ajustement sur les comorbidités suivantes : asthme, diabète, BPCO, cardiopathie, hémopathie maligne ou immunosuppression. L'âge était associé à l'escalade des supports d'assistance respiratoire (OR= 1,05 [1,01 - 1,10], p=0,026). Chez les 38 patients sans facteur de risque de Covid-19 grave, dont 17 traités avec HCQ, l'HCQ était associée à l'escalade des d'assistance respiratoire (p=0,041). Cette association était non significative pour l'intubation (p=0,051) et le rapport neutrophiles/lymphocytes (p=0,053). En l'absence de randomisation, avec des groupes non comparables pour le besoin en assistance respiratoire dès l'inclusion et sans prise en compte statistique de ces différences, cette étude n'apporte pas d'éléments robustes.

Dans la cohorte extraite de bases médico-administratives de quatre hôpitaux français, analysée par Mahévas et al. [19], les données observationnelles suggèrent l'absence d'efficacité de l'HCQ (600 mg/j) jugée sur la probabilité d'être transféré en réanimation ou de décès dans les 7 jours chez 181 patients identifiés, dont 84 sous HCQ (RR = 0,93 [0,48-1,81]). En l'absence d'information sur les traitements concomitants et de précision sur le suivi des patients, cette étude présente des limites sérieuses.

L'essai randomisé en groupes parallèles monocentrique de Chen Z et al. [16] a évalué l'efficacité de l'HCQ (400 mg/jour) pour le traitement de 62 patients jeunes (31 traités par HCQ/31 non traités par HCQ) vus à l'hôpital ou en isolement avec suivi médical, et ayant une forme modérée de Covid-19, avec un critère de suivi clinique et radiologique pendant 5 à 6 jours. Le nombre de rémissions était plus important et le temps de rémission plus court dans le groupe de traitement HCQ que dans le groupe témoin : 17 patients du groupe témoin et 22 patients HCQ avaient de la fièvre au jour 0. La rémission pour la température survenait plus tôt dans le groupe HCQ [2,2 (0,4) jours] par rapport au groupe témoin [3,2 (1,3) jours] (p=0,0008). Pour la toux, 15 patients du groupe témoin et 22 patients du groupe HCQ avaient une toux à J0. Le temps de rémission de la toux était significativement réduit dans le groupe de traitement HCQ (3,1 vs 2 jours p=0,0016). Sur une série de très faible taille, cet essai suggère un possible effet faible sur certaines manifestations cliniques, mais la qualité de l'étude est médiocre : absence d'information sur la randomisation, sur l'utilisation d'un placebo chez les patients non traités; la

description est insuffisante pour comprendre le recrutement et les critères cliniques sont subjectifs.

L'analyse intermédiaire, rapportée par Tang W et al. [12], de l'essai randomisé contrôlé en ouvert du sulfate d'HCQ (1200 mg/j x 3 j, puis 800 mg/j pendant 2 à 3 semaines), associé aux soins courants comparativement à des soins courants seuls chez des patients pris en charge dans des centres de traitement ou hospitalisés n'a pas montré d'effet de l'HCQ sur la négativation de la RT-PCR SARS-CoV-2 au niveau nasopharyngé et sur les signes cliniques. Les auteurs ont noté une baisse de la CRP et une amélioration de la lymphopénie dans un sous-groupe traité par HCQ, excluant les patients ayant présenté un effet indésirable. Le délai moyen de randomisation par rapport au début des signes cliniques est de 16,6 jours, soit après la période critique J7-11 d'aggravation décrite dans d'autres travaux ; cette temporalité diminue encore le niveau de confiance en ces résultats.

Rapportée par Huang M et al. [13], l'essai randomisé de deux groupes de patients traités par HCQ (500 mg/j pendant 10 jours) ou lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 fois/jour pendant 10 jours) chez 22 patients hospitalisés (respectivement 10 et 12 dans chacun des groupes) ne permet pas de conclure à un effet notable de l'HCQ sur la négativation de la PCR-SARS-CoV-2, ni sur l'amélioration des lésions pulmonaires. Le manque d'information sur les critères d'éligibilité, la randomisation, l'aveugle et le faible nombre de patients limitent grandement l'intérêt de cette étude.

L'étude observationnelle rétrospective de Yu B et al. [21] en population de patients hospitalisés à un stade critique, sous ventilation mécanique (âge médian = 68 ans) a comparé 48 patients traités par HCQ (200 mg X 2/j pendant 7 à 10 jours) à 520 patients recevant les soins courants pouvant inclure lopinavir, ritonavir, entecavir ou ribavirine, immunoglobulines, immuno-modulateur, antibiotiques et interféron. Cette étude a montré une diminution de la mortalité chez les patients traités par HCQ (18,8 % contre 45,8 % ($p < 0,001$), HRa (ajusté sur les facteurs de risque de forme grave de Covid-19) = 0,32; [IC 95 % : 0,16-0,62]; $p < 0,001$, HRa (ajusté sur les traitements) = 0,33 (0,17-0,65, $p = 0,001$). Les traitements de soins courants étaient identiques dans les deux groupes sauf pour les antibiotiques (77,1 % dans le groupe HCQ versus 89,4 % dans le groupe sans HCQ ; $p = 0,01$) et pour interféron (0 % dans le groupe HCQ versus 10,4 % dans le groupe sans HCQ ; $p = 0,01$). Le niveau de cytokines a baissé dans le groupe HCQ mais pas dans le groupe sans HCQ. Cette étude rétrospective sur des patients recevant de nombreux traitements dans un cadre de soins courants est fondée sur des hypothèses mal définies et, malgré les ajustements, il est difficile d'estimer l'efficacité du traitement HCQ.

L'étude rétrospective observationnelle de Rosenberg E et al. [22] a porté sur une base de données de 1438 patients hospitalisés dans 25 hôpitaux de New York (âge médian=63 ans). Les patients qui recevaient de l'HCQ (400 mg 1 ou 2/j le plus souvent), de l'azithromycine (500 mg IV ou per os 1/j le plus souvent) ou les deux traitements présentaient des formes plus graves de Covid-19 et avaient le plus souvent des comorbidités. La probabilité de décès était de 189/735 (25,7 % [IC 95 %, 22,3 %-28,9 %]) chez les patients recevant HCQ + azithromycine, de 54/271 (19,9 % [15,2 %-24,7 %]) pour ceux recevant l'HCQ seule, de 21/211 (10,0 % [5,9 %-14,0 %]) pour l'azithromycine seule et de 28/221 (12,7 % [8,3 %-17,1 %]) pour ceux ne recevant ni l'un ni l'autre. Après ajustements sur le stade clinique et les comorbidités, aucune association n'était significative. Cette étude observationnelle bien décrite et analysée sur tous les stades de l'infection ne permet pas de montrer un effet favorable de la prescription d'HCQ ou de l'azithromycine, séparément ou associées, comparé à l'absence de traitement.

La cohorte comparative observationnelle multinationale de Mehra et al. [7] a analysé les 98 262 enregistrements établis à partir de systèmes d'information hospitaliers sur six

continents afin de comparer la mortalité intra-hospitalière et la survenue d'arythmies ventriculaires selon le traitement ou pas par chloroquine ou HCQ, associées ou non à un macrolide. La rétraction de cette publication par trois de ses auteurs, le 4 juin 2020, et le positionnement de la revue Lancet (3 juin 2020) n'autorisent pas à inclure ces résultats dans la présente analyse.

Chez des patients hospitalisés, et avec des doses proches de l'étude de Gautret et al. [25] (exclue de cette analyse car observationnelle non-comparative), aucun des trois essais randomisés de niveau de preuve faible (Tang et al., Chen Z et al., Huang et al.) ne permet de conclure à un effet bénéfique de l'HCQ associée ou non à l'azithromycine.

Sécurité d'emploi

L'étude observationnelle de Bessière F et al. [23] a permis d'objectiver les risques liés au traitement par HCQ (200 mgX2/j) et azithromycine (250mg/jour), incitant à une surveillance ECG des patients en soins intensifs, même en l'absence de risque cardiaque à l'inclusion. L'étude a été arrêtée en raison des effets indésirables.

L'analyse de Mahévas M et al. [19] (HCQ 600 mg/j) fournit des données de tolérance limitées aux anomalies de l'ECG.

L'essai de Phase IIb randomisé de Borba Silva MG et al. [8] (randomisation par bloc de 110, indépendante et en insu), chez 81 adultes hospitalisés pour syndrome respiratoire grave, suggère des effets indésirables potentiellement graves sous traitement par chloroquine à dose élevée (600 mg X2/j pendant 10 jours ou 450 mg 2/j pendant 5 jours, double dose le premier jour). Cette étude manque de puissance pour montrer des éléments d'efficacité du fait de l'arrêt précoce suite aux effets indésirables et d'un suivi des patients insuffisamment décrit.

L'étude de Huang M et al. [13] a montré des effets indésirables chez 50 % des 10 patients traités par HCQ (500 mg/j), notamment des vomissements, des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée, des éruptions cutanées ou un prurit, de la toux et un essoufflement. Le traitement ne semblait pas modifier les paramètres biologiques immunitaires.

Les données issues de la pharmacovigilance française (31 centres) entre le 27 mars et le 27 avril 2020, rapportées par Gérard A et al. [24], ont permis de recenser et documenter 120 déclarations d'effets indésirables cardiaques pour des prescriptions d'HCQ, associée ou non à l'azithromycine ou au lopinavir/ritonavir. Parmi ces 120 cas, 91 % sont considérés comme sérieux, 90 % sont liés à l'HCQ seule ou associée à l'azithromycine. Les effets indésirables rapportés sont majoritairement des allongements de l'intervalle QT (n=90), des troubles de la conduction (n=20) et les auteurs rapportent aussi 8 décès notifiés en mort subite.

Lane J et al. [1] ont présenté l'analyse d'une cohorte observationnelle rassemblant plusieurs bases de données d'Allemagne, du Japon, des Pays-Bas, d'Espagne, du Royaume-Uni et des USA, comportant plus de 300 000 patients dans chaque groupe, traités par HCQ seule ou associée avec l'azithromycine (AZI), pour différentes maladies (polyarthrite rhumatoïde...), sans précision sur les doses utilisées, par comparaison avec les patients traités par sulfasalazine. Cette étude de puissance élevée a montré des effets cliniquement importants : pas de sur-risque d'événements indésirables graves dans les 30 jours pour l'HCQ seule, mais augmentation de la mortalité cardiovasculaire et du risque d'angor et d'insuffisance cardiaque à 30 jours pour l'association HCQ-AZI.

L'étude rétrospective observationnelle de Rosenberg E et al. [22] portait sur toutes les formes cliniques de l'infection par SARS-CoV-2 et montre aussi l'augmentation de risque d'arythmie ou d'arrêt cardiaques en cas de prescription combinée HCQ et AZI, mais pas d'allongement de l'intervalle QT.

L'étude prospective observationnelle française unicentrique sur la sécurité cardiaque, rapportée par Voisin O et al. [26] a permis d'analyser la modification de l'intervalle QT de l'ECG des 50 premiers patients hospitalisés pour Covid-19 consécutivement du 18 au 25 mars 2020, et traités par HCQ 600 mg/j pendant 10 jours et azithromycine (500 mg à J1 puis 250 mg/j de J2 à J5) après exclusion cas avec contre-indications au traitement. Cette étude suggère l'impact des traitements par HCQ et AZI sur l'allongement progressif de l'intervalle QT. Toutefois, malgré le suivi attentif des ECG, l'absence de groupe témoin et d'analyse des autres traitements potentiellement cardiotoxiques réduisent la portée des résultats.

Chorin et al. [27], avec des données moins robustes, documentent ce même risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe responsables d'interruption de traitement. L'étude de Cipriani et al.[28], dédiée à l'analyse de la sécurité des traitements, ajoute des éléments d'alerte sur les troubles du rythme pour l'utilisation de l'HCQ à doses modérées associée à l'azithromycine chez des patients avec formes modérées à graves de Covid-19, mais la comparaison avec des témoins non traités mais indemnes de Covid-19 limite la validité de l'étude. L'analyse des holters ECG des 24h permet d'étudier des variations sur 24 h avec une lecture standardisée des enregistrements.

2) Remdésivir

Efficacité

Dans l'essai multicentrique randomisé 2:1 contre placebo de Wang Y et al.[4], les résultats ne sont pas en faveur d'une efficacité du remdésivir IV (200mg à J1, puis 100 mg de J2 à J10) : parmi les 237 patients inclus (hospitalisés hors réanimation pour Covid-19 confirmé avec pneumopathie confirmée radiologiquement, $SpO_2 < 94\%$ ou $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ et délai maximal de 12 jours par rapport au début des symptômes, et ayant pu recevoir un traitement concomitant par lopinavir/ritonavir, interféron bêta et corticoïdes, l'amélioration clinique à J28 (définie par un delta d'au moins 2 points sur une échelle ordinale de 6 points ou par la sortie de l'hôpital) n'était pas différente entre les groupes (21 jours (13-28) dans le bras remdésivir versus 23 jours (15-28) dans le bras placebo ; HR 1,23 [0,87-1,75]) dans la population de l'analyse en intention de traiter, et similaire dans l'analyse en per-protocole. Le remdésivir n'a pas été associé à une amélioration clinique statistiquement significative à J14 et à J28. La mortalité à J28 était similaire dans les deux groupes de randomisation (14% dans le bras remdésivir versus 13% dans le bras placebo (différence de 1,1% [95% CI 8,1-10,3])). La charge virale SARS-CoV-2 au niveau des sécrétions respiratoires (nasopharyngées ou oropharyngées) était de 4,7 log à *baseline* dans les deux bras de randomisation, et sa décroissance a été similaire dans les deux bras. L'arrêt prématuré de l'étude en raison de la fin de l'épidémie, abaissant sa puissance de 80% à 58%, et les anomalies mineures sur les conditions de randomisation et la mesure du critère principal affectent la validité de ces résultats.

L'essai international randomisé 1:1, ouvert, de Goldman JD et al. [29] a comparé, dans 55 hôpitaux (Etats-Unis, Italie, Espagne, Allemagne, Hong-Kong, Singapour, Corée du sud et Taïwan), l'efficacité et la sécurité du remdésivir IV (200 mg à J1 puis 100 mg/j) pendant 5 jours ou pendant 10 jours. Les patients étaient âgés de plus de 18 ans (puis après amendement de plus 12 ans), atteints de forme grave de Covid-19 confirmé depuis au plus 4 jours, avec pneumonie documentée par imagerie, $SpO_2 \leq 94\%$ en air ambiant ou recevant une oxygénothérapie ; les critères de non inclusion et d'exclusion étaient, respectivement, les suivants : ventilation mécanique, ECMO, défaillance multiviscérale ; transaminases > 5 fois la normale, clairance de la créatinine estimée < 50 ml/mn, traitement avec activité potentielle contre le SARS-CoV-2 dans les 24 heures précédant le début du traitement de l'essai. La randomisation n'était pas stratifiée. La poursuite du traitement n'était pas imposée en cas d'amélioration clinique permettant la sortie

d'hospitalisation avant la fin de la durée prévue par le bras de randomisation. Le suivi était prévu pendant 14 jours. Le critère de jugement principal initial était la proportion de patients ayant une température axillaire inférieure à 36,6°C à J14 ; il a été modifié par amendement pour un score clinique à J14 sur une échelle ordinale à 7 catégories (1 : décès ; 2 : hospitalisé sous ventilation mécanique ou ECMO ; 3 : hospitalisé sous ventilation non invasive ou optiflow ; 4 : hospitalisé sous oxygénothérapie ; 5 : hospitalisé sans oxygénothérapie mais nécessitant des soins médicaux ; 6 : hospitalisé sans oxygène ni besoins de soins médicaux ; 7 : non hospitalisé) .

Parmi les 402 patients randomisés sur 408 évalués (202 dans le groupe traitement 5 jours et 200 dans le groupe traitement 10 jours), 397 ont commencé le traitement. Les analyses ajustées sur le score de gravité initial suggèrent que le score de gravité est amélioré de 2 points chez 64 % des patients du groupe traitement 5 jours versus 54 % des patients du groupe traitement 10 jours sans différence significative après ajustement sur le statut clinique à *baseline* ; $p=0,14$. odds-ratio=0,75 [0,51-1,12]. La durée médiane d'hospitalisation totale et depuis J1 du traitement chez les patients sortis à J14 ou avant était de 7 jours dans le bras 5 jours versus 8 jours dans le bras 10 jours. Le pourcentage de patients sortis d'hospitalisation à J14 était de 60% dans le bras traitement court versus 52% dans le bras traitement long. La mortalité à J14 était de 8% dans le bras traitement court versus 11% dans le bras traitement long. La proportion de patients sortis d'hospitalisation était plus élevée chez les patients ayant eu des symptômes depuis moins de 10 jours avant la première dose de remdésivir (62% versus 49%). Le délai médian de récupération était de 10 jours chez les patients du groupe traitement court versus 11 jours chez les patients du traitement long sans différence significative y compris un peu après ajustement sur le statut clinique à *baseline*.

L'analyse de la publication montre que la randomisation n'est pas stratifiée sur la sévérité de la maladie ; il existe un déséquilibre entre les deux groupes sur la répartition du score de gravité initial, le critère de non inclusion « assistance respiratoire » n'ayant pas été respecté (Ventilation mécanique ou ECMO : 3% ; ventilation non invasive ou optiflow : 28% ; oxygénothérapie bas débit : 55% ; pas d'oxygène-requérance : 14%, avec 26% des patients du groupe 5 jours et 35% de ceux du groupe 10 jours sous ventilation assistée à leur entrée dans l'étude). Seuls les arrêts de traitement sont indiqués, sans que la quantité exacte de suivi soit rapportée. Les résultats n'incluent pas de données virologiques (évolution de la charge virale SARS-CoV-2 sur prélèvements naso-pharyngés ou respiratoires bas) ;

Cette étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité du remdésivir, d'une part car il n'y a pas de groupe témoin sans traitement et d'autre part, car la comparaison souffre d'une accumulation d'anomalies majeures : caractère ouvert de l'étude, manque de précision sur les modalités exactes de la randomisation, déséquilibre à l'entrée d'une variable cliniquement importante, doute sur le respect des critères d'exclusion, analyse d'efficacité par sous-groupes de sévérité du Covid-19 correspondant à une stratification *a posteriori*.

L'essai de Beigel JH et al., [30] conduit dans 73 centres, majoritairement aux Etats Unis randomisé 1/1 (randomisation centralisée et informatisée) a évalué l'effet du remdésivir (IV 200mg à J1 puis 100mg/j jusqu'à J10) comparativement à un placebo. La population de l'étude était des patients adultes hospitalisés avec Covid-19 confirmé par RT-PCR (quelle que soit l'origine du spécimen) dans les 72 heures précédant la randomisation (critère assoupli plus tard dans l'étude), avec infection respiratoire basse (infiltrats, SpO2 <94 % ou besoin d'oxygène ou d'assistance ventilatoire). La randomisation était stratifiée sur le site et sur la gravité du Covid-19 (2 groupes de randomisation selon la gravité : a) formes sévères, définies par une fréquence respiratoire ≥ 24 /min, ou une SpO2 $\leq 94\%$ en air ambiant, ou une oxygène-requérance, ou une assistance ventilatoire invasive ou non

invasive ; b) formes modérées/moyennes, définies par une SpO₂ > 94%, et une fréquence respiratoire < 24/mn). Le critère de jugement principal était la récupération à 28 jours (initialement prévu à 15 jours) définie par le passage au niveau 1, 2 ou 3 d'un score de gravité sur une échelle ordinaire à 8 catégories, néanmoins manquante à la randomisation pour 46 sujets. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité et les effets indésirables. Le placebo vrai était non disponible dans certains centres dont tous les centres européens, et remplacé par du sérum physiologique avec cache. Un placebo vrai n'était pas disponible dans certains centres dont tous les centres européens, et était remplacé par du sérum physiologique avec cache. La description des traitements concomitants possibles dans certains centres n'est pas détaillée. Le suivi prévu était de 29 jours, avec un suivi post-hospitalisation par consultations présentes, mais aussi la possibilité d'un suivi par entretien téléphonique.

Parmi les 1 107 patients évalués, 1 063 ont été randomisés (541 dans le bras remdésivir, 522 dans le bras placebo). Les patients âgés en moyenne de 59 ans, atteints de comorbidité dans 79% des cas, ont été inclus après un délai médian depuis le début des symptômes de 9 jours (IQR : 6 à 12) : 89 % avec une forme grave, dont 421 au niveau 5 du score de gravité. Le score de gravité initial manquait chez 5,4 % des patients traités par remdésivir et 3,3 % par placebo. Le suivi a été incomplet (suivi post-hospitalisation prévu de 29 jours, par visites mais possible par téléphone) et l'analyse préliminaire sur avis du Comité de suivi de l'étude, ne précise pas la quantité de suivi achevée. Le délai de récupération chez les patients traités par remdésivir a été de 11 jours contre 15 jours chez ceux ayant reçu le placebo (HR 1,32 (1,12-1,55)) ; cette différence était significative dans l'analyse des sous-groupes uniquement pour les personnes avec un score initial de gravité à 5 (HR 1,47 ; 1,17-1,84), sous-groupe avec les effectifs les plus importants. Les résultats ne montrent pas d'effet significatif sur la mortalité ni de différence sur les effets indésirables. L'analyse secondaire à J15 porte sur des effectifs systématiquement inférieurs aux effectifs randomisés pour tous les stades de gravité. Les traitements concomitants ont été possibles dans certains centres, mais ne sont pas détaillés. Des différences de procédures (type de placebo et suivi post-hospitalisation à domicile ou par téléphone) selon les sites sont rapportées. On note aussi un changement des critères d'inclusion dans le temps, une échelle de jugement avec deux catégories limites (3 et 4) dont la différence paraît subjective, et un changement de définition du critère de jugement principal après l'inclusion de 72 patients. L'article n'est pas informatif sur la différence exacte entre la variable 'gravité de stratification' et le score de gravité du critère de jugement principal. L'analyse à J15 est difficilement interprétable, car on ne sait pas quel est l'effet des formes les plus bénignes qui n'ont été contactées que par téléphone et de l'exclusion des formes les plus graves dont le suivi n'est pas encore terminé. Les courbes de survie (figure 2 de l'article) montrent d'ailleurs bien que les effectifs sont faibles entre J15 et J29 et que les conclusions sur le critère de jugement initialement prévu au protocole pourraient être différentes. Par ailleurs, les courbes de survies figurant dans l'article et dans le Supplementary materials présentent des comparaisons qui ne correspondent pas aux groupes randomisés. Elles ne sont que descriptives et ne peuvent donc pas être interprétées en l'absence de prise en compte des différences de caractéristiques observées entre les sujets traités et non traités.

Il n'existe dans cet article aucune donnée virologique, et les résultats rapportés mériteraient d'être confortés par des données sur le délai de négativation de la RT-PCR ou de charge virale.

Au total, cet essai randomisé contre placebo, analysé avant la fin du suivi, comportant les faiblesses signalées précédemment, dont les résultats, portés essentiellement par la partie US, suggère une réduction du délai de récupération clinique à J15, 4 jours plus court chez les patients traités par remdésivir. Les analyses ne permettent pas de cibler un groupe particulier, en termes de gravité du Covid-19, qui serait plus à même de bénéficier

de l'effet obtenu, car l'analyse secondaire selon les scores de gravité porte sur des effectifs de tailles différentes et ne correspond pas à la stratification *a priori*. La réduction du délai d'amélioration clinique chez les personnes traitées plus tôt nécessite une confirmation par l'analyse finale de cet essai et par des études sur de larges effectifs.

L'étude internationale de Grein J et al. [31] observationnelle, multicentrique, non comparative, a été menée entre le 25 janvier 2020 et le 7 mars 2020, chez 61 patients atteints de Covid-19 confirmé, hospitalisés, avec une SpO₂ ≤ 94% et/ou une oxygénothérapie, ayant reçu au moins une dose de remdésivir dispensé en compassionnel (200 mg/j à J1 puis 100 mg/j pendant 10 jours). En l'absence de critère de jugement initial, l'évaluation a porté sur les besoins en oxygène, la sortie d'hospitalisation et les effets indésirables, avec un suivi pendant au plus 28 jours après le début du traitement ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation ou le décès. Après exclusion de 8 sujets, l'analyse a porté sur 53 patients ([médiane d'âge à 64 ans (23 à 82 ans) ; hommes (75 %)], majoritairement sous ventilation invasive (n=34 ; 64 %) avec un traitement initié 12 jours (médiane ; interquartile 9-15) après le début des symptômes ; 40 d'entre eux (75 %) ont été traités pendant 10 jours (durée pleine de traitement). Après un suivi de 18 jours, 68 % des patients ont eu une amélioration en termes de besoins en oxygène, 15 % se sont aggravés. 57 % des 30 patients sous ventilation mécanique ont été extubés et l'ECMO a été arrêtée chez 3 sur 4. Après 28 jours de suivi, 84 % des patients avaient une amélioration clinique (delta de 2 points ou plus sur une échelle ordinale de 6 points), significativement moins fréquente chez les patients sous ventilation invasive et chez les patients âgés de plus de 70 ans alors que 13 % (n=7) sont décédés.

Mais ces données observationnelles sont ininterprétables, car non comparatives et avec une prise en charge « standard of care » pouvant être variable entre les pays investigateurs. Les données sur les caractéristiques des patients sont incomplètes : pas de données sur les biomarqueurs. Aucune donnée virologique (résultats de RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvements nasopharyngés ou prélèvements respiratoires bas) n'est fournie. Cette étude a été rejetée de notre analyse mais les raisons de ce rejet sont détaillées ici car ces résultats figuraient dans un avis spécifique sur le remdésivir.

Sécurité d'emploi

Il n'est pas noté de différence notable de tolérance du remdésivir dans l'étude de Wang Y et al.

3) Lopinavir/ritonavir

Efficacité

L'essai randomisé de Li Y et al. [11] a été mené en aveugle pour les patients mais pas pour les recruteurs. Sur 49 patients éligibles (avec formes mineures ou modérées de Covid-19), hospitalisés à Guangzhou (Chine), 44 ont été inclus et randomisés, dont 21 traités par lopinavir/ritonavir, 16 par umifénovir et 7 dans le groupe témoin, avec un suivi de 21 jours. Les traitements par lopinavir/ritonavir ou par umifénovir ne semblent pas montrer d'efficacité sur le délai de négatation de la PCR-SARS-CoV-2 dans les échantillons respiratoires (respectivement 8,5 jours, 7 jours, 4 jours), ni améliorer les symptômes cliniques de Covid-19, ni améliorer les lésions pulmonaires tomodensitométriques à 7 et 14 jours. Mais l'étude manque de puissance (arrêt de l'épidémie) et le protocole n'a pas été respecté.

L'étude observationnelle prospective monocentrique hospitalière de Yan D et al. [20] suggère une possible diminution de la durée de portage viral chez les patients traités par l'association lopinavir/ritonavir. Cette étude a inclus tous les patients diagnostiqués avec Covid-19, après confirmation par PCR (médiane âge = 52 ans (35-63)) et admis dans un des hôpitaux de Wuhan. L'âge (OR 1,03, IC 95 % 1,00-1,05, p=0,03) et l'absence de

traitement par lopinavir/ritonavir (OR 2,42, 95 % IC 1,10-5,36, $p=0,029$) étaient des facteurs associés indépendants à une durée prolongée de détection du virus SRAS-CoV-2 sur les prélèvements respiratoires dans le modèle logistique multivarié final. Mais ces résultats sont limités par l'absence d'ajustement correct par l'utilisation d'un score de propension et la durée limitée du suivi : la durée est tronquée pour les 48 sujets exclus et la médiane pour la durée de charge virale peut ne pas refléter la réalité.

La triple association interféron bêta-1b, lopinavir/ritonavir, ribavirine dans l'essai de phase II, multicentrique (6 hôpitaux de Hong-Kong), ouvert, prospectif, randomisé de Hung IFN et al. [3] a montré des résultats en intention de traiter significativement meilleurs dans le groupe traité, évalués sur différents critères, en particulier le délai médian de négativation de la RT-PCR SARS-CoV-2 par rapport au début de l'étude, plus court dans le groupe traitement combiné (7 jours [IQR 5-11]) que dans le groupe témoin, traité uniquement par lopinavir/ritonavir (12 jours [8-15]) ; HR 4-37 [95 % IC 1-86-10-24], $p=0-0010$), mais également l'amélioration clinique et biologique. Les patients inclus étaient malades depuis 14 jours au maximum et avaient au moins une forme modérée (score 2 de NEWS). Cette étude en ouvert et en l'absence de comparaison avec un placebo a nécessité des analyses complexes, bien menées en raison de l'administration pendant des durées différentes de l'interféron. Les auteurs indiquent qu'un essai de phase III doit être poursuivi.

L'essai monocentrique de Cao B et al. [2], randomisé 1:1 par blocs de 4, stratifié sur le type de ventilation à l'entrée, ouvert, chez des patients avec pneumopathie mais une saturation en O₂ normale n'a pas montré d'effet sur l'état clinique pulmonaire, ni sur le portage viral par détection de SARS-CoV-2 par RT-PCR. Malgré le défaut de puissance et la multiplicité des analyses secondaires post-hoc, sans ajustement, les résultats sont compatibles avec l'absence d'effet.

Sécurité d'emploi

Des effets indésirables mineurs ont été notés avec l'association lopinavir/ritonavir dans l'étude de Li Y et al. [11] : 24 % des patients sous lopinavir/ritonavir ont eu des effets indésirables (diarrhée 14,3 % ; perte d'appétit 9,5 % ; augmentation des ALAT 4,8 %) et aucun dans les deux autres groupes.

4) Umifénovir

Efficacité

L'essai de Li Y et al. (décrit dans le paragraphe précédent) n'a pas montré d'efficacité.

A l'inverse, l'étude observationnelle rétrospective de Deng L et al. [5] suggère que l'association de l'umifénovir et du lopinavir/ritonavir, chez 16 patients avec pneumopathie (confirmée radiologiquement), pourrait retarder la progression des lésions pulmonaires et réduire la charge virale nasopharyngée de Sars-CoV-2 par rapport au lopinavir/ritonavir seul chez 17 patients appariés. En effet, le Sars-CoV-2 n'a pas pu être détecté après 7 jours sur 12/16 (75 %) des échantillons nasopharyngés du groupe traitement combiné, contre 6 /17 (35 %) du groupe monothérapie ($p < 0,05$). Ce résultat sur un très petit effectif doit être confirmé par un essai randomisé bien mené.

5) Famotidine

Efficacité

L'étude purement observationnelle de Freedberg DE et al. [18] suggère un possible effet positif de la famotidine sur la survie sans intubation de 84 patients atteints de Covid-19 confirmé par PCR, hospitalisés en soins non intensifs. Le manque de standardisation et d'information sur les traitements concomitants et les effets indésirables imposent que ces résultats soient explorés dans des essais randomisés avant toute extrapolation.

6) Meplazumab

Efficacité

Dans une cohorte prospective de patients hospitalisés dans un centre avec des formes mineures, modérées et critiques de Covid-19, Bian H et al. [9] ont comparé l'évolution de 17 patients hospitalisés en centre de traitement à Xi'an (Chine) traités par 10 mg de meplazumab IV (anticorps anti-CD147 humain) à J1, J2, J5, à celle de 11 patients témoins. L'amélioration de leur état clinique ou leur sortie de l'hôpital est survenue à J7, J14, J21 et J28 chez 17,6 % (n=3/17), 47,1 % (n=8/17), 82,4 % (n=14/17), et 94,1 % (n=16/17) des patients traités par meplazumab, contre 0 % (n=0/11), 27,3 % (n=3/11), 54,5 % (n=6/11), et 81,8% (n=9/11) des patients du groupe témoin (p=0,006). Cette cohorte comparative en ouvert sur un très faible nombre de patients, dont le traitement a été inégalement suivi et en l'absence de comparaison avec un placebo, doit être poursuivie par un essai contrôlé. Aucun détail n'a été fourni sur les effets indésirables dans cette première publication sur cette molécule.

7) Acide alpha-lipoïque

Efficacité

Un essai randomisé unicentrique en simple aveugle de Zhong M et al. [14] chez 17 patients (âge médian 63 ans), à un stade critique de Covid-19 (sans indication sur la méthode diagnostique ni sur les critères de gravité de l'infection), a comparé le score SOFA et la mortalité observés à ceux d'un groupe recevant un placebo. L'étude n'a pas montré de différence d'évolution clinique chez les 8 patients traités par l'acide alpha-lipoïque IV (1200 mg/j pendant 7 jours) et chez les 9 patients traités par placebo avec une quantité équivalente de solution saline. La différence de mortalité à 30 jours n'était pas significative (7/9 dans le groupe témoin et 3/8 dans le groupe traité). Cet essai aux méthodes imprécises, avec des effectifs extrêmement faibles (nombre de sujets nécessaire calculé sur la base d'une réduction de 50 % de la mortalité et une puissance de 68 %) n'apporte aucun élément en faveur d'une efficacité de cet acide gras, proposé pour ses propriétés antioxydantes.

Sécurité d'emploi :

Aucun effet indésirable n'a été noté dans l'étude de faible effectif de Zhong M et al.[14]

8) Ribavirine et interféron alpha

Efficacité

L'essai randomisé monocentrique, 1/1/1, par blocs de 9, centralisée, en ouvert de Chen Y et al. [15] a comparé trois groupes de patients traités par (i) ribavirine 2g par voie IV puis 400-600 mg x 3/j pendant 14j per os et interféron alpha inhalé 5MU x 2/j pendant 14 jours (33 patients) ; (ii) lopinavir/ritonavir 400mg/100mg x 2/j pendant 14 jours et interféron alpha inhalé (36 patients) ; (iii) triple association (32 patients). Les 101 patients, âgés de 18 à 65 ans (moyenne : 42,5 ans), avec Covid-19 (confirmé par PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement naso- ou oro-pharyngé) de gravité mineure à modérée, ont été suivis 4 semaines. Cette étude n'a pas montré de différence ni du délai de négativation de la RT-PCR SARS-CoV-2 entre les trois groupes ni de l'évolution clinique. L'absence de groupe témoin, le groupe ribavirine étant la référence, les imprécisions de la méthode (pas d'hypothèse spécifiée ni de placebo) diminuent la validité de ces résultats.

Sécurité d'emploi :

Parmi les 101 patients de l'étude de Chen Y et al. [15], 5 patients avec aggravation clinique ont été retirés de l'étude ; 20 changements de traitement ont été réalisés du fait d'événements indésirables. Les diarrhées et vomissements étaient significativement plus fréquents dans le groupe triple traitement. Aucun décès n'a été noté.

9) Favipiravir

Efficacité

L'essai multicentrique prospectif randomisé de Chen C et al, [10] a comparé le favipiravir (1600 mg à J1 puis 600 mg x 2/j) à l'umifénovir (200 mg x 3/j), pendant une durée de 7 jours pouvant être étendue à 10 jours à la discrétion du clinicien pour les deux traitements, chez des patients avec forme modérée, grave ou critique de Covid-19, dans les 12 premiers jours des symptômes. Le taux de guérison clinique à J7 ne différait pas au sein des deux groupes de traitement : groupe favipiravir (n=71/116) et groupe umifénovir (n=62/120) (p=0,14), différence du taux de guérison : 0,095 (IC 95 % [-0,0305 à 0,2213]). Le délai d'apyrexie (1,70 jours, p < 0,0001) et de résolution de la toux (1,75 jours, p < 0,0001) était plus court dans le groupe favipiravir. Cet essai, avec des limites méthodologiques, ne montre pas l'efficacité du favipiravir comparé à l'umifénovir sur le critère principal de guérison clinique.

Sécurité d'emploi

L'événement indésirable le plus fréquemment observé associé au favipiravir (dans l'étude de Chen C. et al.[10] était l'augmentation de l'uricémie (16/116, OR : 5,52, p=0,0014). Aucun effet indésirable grave n'a été déclaré.

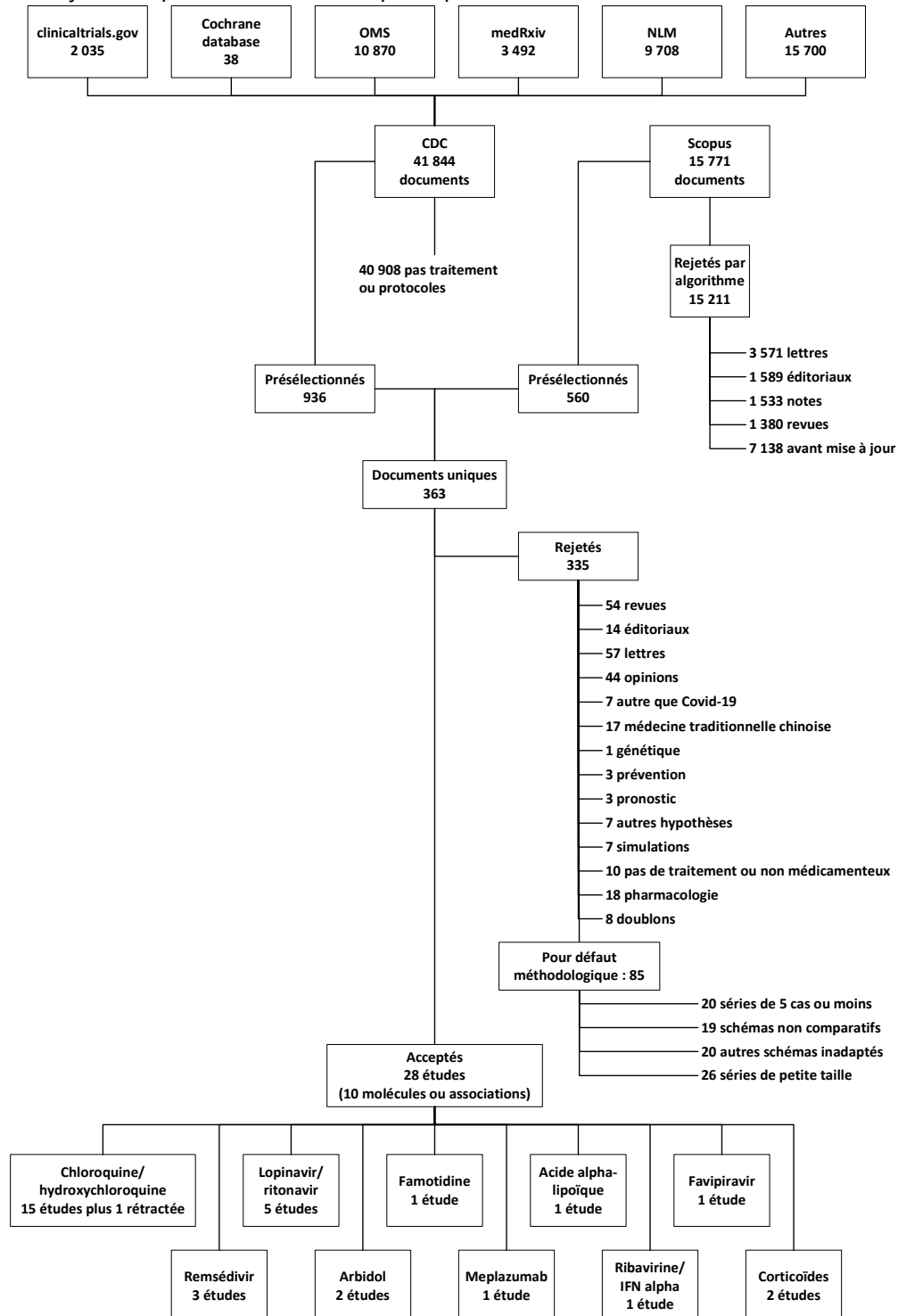
10) Corticoïdes

Efficacité

Dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée menée en Espagne de 2013 à 2018 par Villar J et al. [32] 277 patients hospitalisés en réanimation pour SDRA non lié au Covid-19, dont 139 traités par dexaméthasone (IV 20 mg J1-J5 puis 10 mg J6-10) et 138 dans le groupe témoin (soins intensifs seuls) ont été comparés. Les résultats de l'analyse en intention de traiter montrent un effet favorable de la dexaméthasone en termes de survie et de réduction de la durée de ventilation en jours, plus important qu'attendu par les auteurs (par rapport à une méta-analyse d'études antérieures) mais limités aux sujets sans comorbidité initiale.

La cohorte observationnelle rétrospective chinoise multicentrique de Wu J et al. [33] a évalué l'effet des corticoïdes chez des patients atteints de formes graves et critiques de Covid-19, nécessitant ventilation, réanimation, ou en état de choc ; 1 763 cas ont été inclus, dont 86 % avec forme grave, d'âge médian 61 ans. Les corticoïdes ont été administrés à 531 patients (à la dose moyenne quotidienne de 40 mg), et commencé dans les 24h pour 67,6 %. Les groupes étaient différents sur l'âge, le sexe, les données biologiques et le tabagisme avec des durées de suivi variables. Les résultats sont rapportés pour un suivi à 28 jours mais les courbes de survie portent sur 81 jours. La mortalité était supérieure sous corticoïdes chez les patients avec formes graves (HR ajusté 2,83 ; IC 95 % 1,72 à 4,64) et critiques (HR à 3,02 ; IC 95 % 1,59-5,73). Cette étude de cohorte rétrospective de niveau de preuve faible suggère une surmortalité sous corticoïdes, mais avec des limites méthodologiques importantes.

Figure : Diagramme de flux de la sélection des documents rejetés, analysés et retenus dans l'analyse critique les études thérapeutiques



Références de l'annexe 4

1. Lane et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. MedRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>
2. Cao B. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
3. Hung IFN Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4) . ON line May 8 Lancet
4. Wang Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
5. Deng L et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study J Infect 2020 Mar 11;S0163-4453(20)30113-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
6. Magagnoli J. et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. [/doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920](https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920)
7. Mehra M R. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
8. Silva Borba et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>
9. Bian et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1>
10. Chen C. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Med Rxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
11. Li Yueping et al.. Efficacité et sécurité du Lopinavir/ritonavir ou arbidol chez patients hospitalisés. Pré-print <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>
12. Tang et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: trial. Pré-print. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>
13. Huang M et al Treating COVID 19 with Chloroquine. Journal of Molecular Cell Biology, mjaa014, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>
14. Zhong Ming, et al. A randomized, single-blind, group sequential, active-controlled study to evaluate the clinical efficacy and safety of a-lipoic acide for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266>
15. Chen Y et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia: results of a randomized, open-labeled prospective study. Lancet Infect Dis. THELANCETID-D-20-02495
16. Chen Z .et al. Efficacy of HCQ. Med Rxiv 03.22.20040758v3 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>

17. Barbosa J. et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study. Submitted to the New England Journal of Medicine
18. Freedberg DE et al. Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. medRCiv. doi/10.1101/2020.05.01.20086694
19. Mahévas et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data BMJ 2020;369:m1844 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1844>
20. Yan D et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040832>
21. Yu : Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
22. Rosenberg ES et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.8630 Published online May 11, 2020
23. Bessiere F. et al. Drug-induced long QT under off-label hydroxychloroquine and in critically ill COVID-19 patients. Manuscript soumis au JAMA. Bessière Reevalu  avec l'article publi  JAMA letter May 1 10.1016/j.jaad.2020.04.136
24. Gerard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvullemin, A, Chouchana L, Rocher F, Drici M-Daniel, "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers, Therapies (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002>
25. Gautret JC et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
26. Voisin O. ACUTE QT INTERVAL MODIFICATIONS DURING HYDROXYCHLOROQUINE-AZITHROMYCIN
27. Chorin et al. QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxy chloroquine/Azithromycin . <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20074583v1.full.pdf>
28. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Int J Cardiol. 2020:S0167-5273(0120)32223-32223
29. Goldman JD. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
30. Beigel JH. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
31. Grein J et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
32. Villar J et al Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2020; 8: 267–76 Published Online February 7, 2020 . [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5),

33. Wu J et al. Systemic corticosteroids IV show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20097709>

Avis produit

Le 17 juin 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr