

Le Président

Paris, le 17 avril 2020

Monsieur le Directeur général,

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

A la suite d'une première réunion le 9 avril, le HCSP vous a adressé une réponse par courrier en date du 10 avril. Ce courrier précisait, d'une part que l'analyse des rares publications scientifiques relatives à la prise en charge thérapeutique du COVID-19 publiées depuis l'avis du 23 mars 2020 ne fournissait pas d'éléments de nature à modifier les recommandations figurant dans cet avis et que, d'autre part les différentes études en cours (Corimmuno, DisCoVeRy, HCQ-cohorte, HyCOVID ...) n'apportaient pas à ce stade de résultats déterminants. En conséquence, le HCSP proposait de maintenir ses recommandations antérieures.

Afin de répondre à cette demande, la deuxième réunion du groupe de travail associant les experts du HCSP et des représentants des sociétés savantes s'est tenue le 15 avril. Le HCSP a invité à se réunir les membres :

- du sous-groupe traitements spécifiques des recommandations pour la prise en charge en réanimation, réunissant SRLF, SPILF, SFAR, SFGG, SPLF, SFMU, avec la mission COREB nationale, et de plusieurs autres sociétés savantes également impliquées dans des projets de recherche et/ou prenant en charge des patients atteints de COVID-19, SNPT, SNFMI.
- deux représentants des CRPV (Dijon et Nice-Alpes-Côte d'Azur) étaient également présents. Pour des raisons techniques ayant rendu impossible l'accès aux résultats préliminaires de leurs études, les personnes menant actuellement des essais cliniques (CORIMMUNO et HCQ cohorte) n'ont pas pu être auditionnées

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

Le HCSP a pris en compte

- **Les données des centres régionaux de pharmacovigilance**

Un bilan des effets indésirables médicamenteux rapportés en France chez les patients atteints de COVID-19 a été présenté. Les données sont issues des notifications spontanées faites aux 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance et transmises à l'ANSM. Sur 265 signalements d'effets indésirables, 149 sont liés à un traitement en lien avec le COVID-19, dont 4 décès. Les molécules les plus fréquemment en cause sont l'hydroxychloroquine (54,3 % des signalements), associée à l'azithromycine une fois sur deux, et l'association fixe lopinavir/ritonavir (40,2 % des signalements). Sur les 81 signalements liés à la prise d'hydroxychloroquine, 70 (86%) sont des effets indésirables graves dont les 4 décès. Il s'agissait dans 76, 5 % des cas d'effets cardiaques. Dans plus d'un tiers des cas l'hydroxychloroquine était associée à l'azithromycine. S'agissant de l'association fixe lopinavir/ritonavir, des effets indésirables graves sont identifiés dans 70 % des signalements liés à prise de ce médicament, essentiellement hépatiques (38% des signalements), rénaux (17%), digestifs (18%) et cardiaques (15 %).

Le comité de suivi du COVID-19 a recensé les effets indésirables cardiaques depuis le 27 mars 2020. 8 cas d'arrêt cardiaque ou de mort soudaine ou inexplicable ont été identifiés, dont 4 décès. 7 cas étaient liés à la prise d'hydroxychloroquine, dont 4 en association avec l'azithromycine. Des troubles du rythme ventriculaire ou des symptômes évocateurs (syncope...) (6 cas), des allongements de la durée de l'intervalle QT (53 cas), préoccupants dans plus de la moitié des cas ($QTc \geq 500$ ms ou allongement du $QTc \geq 60$ ms) ont également été rapportés, associés dans la grande majorité des cas à la prise d'hydroxychloroquine et ~ la moitié en association avec l'azithromycine, quelques un seulement avec l'association lopinavir/ritonavir. Six cas concernent une automédication, dont un cas arrêt cardiaque et 3 cas de troubles du rythme ou de symptômes les évoquant.

Il convient de prendre en compte les limites de la notification spontanée avec une sous-notification estimée à 90-95% en temps normal dans de nombreuses études françaises et internationales. Ce taux de sous notification est difficile à évaluer précisément dans le contexte actuel, à la fois en raison d'un biais médiatique possible (allant dans le sens d'une sur-déclaration), mais également d'une surcharge de travail pour les équipes soignantes limitant le temps accordé à la remontée des effets indésirables médicamenteux (allant dans la sens d'une sous-déclaration).

- **L'absence de données issues de l'étude « Discovery » à ce jour.**

650 patients français sont inclus dans l'étude à ce jour. La première réunion du DSMB international est prévue prochainement puis de manière régulière (tous les 200 patients inclus); les analyses intermédiaires sont réalisées par un statisticien indépendant et ne seront pas accessibles aux investigateurs coordonnateurs français. Si un signal d'efficacité ou de non efficacité d'un des traitements est observé par le DSMB, il devra en avvertir le DSMB de Solidarity pour prendre avec le Trial Management de Solidarity des décisions communes.

- **Les recommandations de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) [annexe 1]**

Hormis l'absence de recommandation de prescription du Remdesivir, les recommandations de l'IDSA sont proches des recommandations françaises.

En effet, la prescription d'hydroxychloroquine seule ou associée à l'azithromycine ou de l'association fixe lopinavir/ritonavir est limitée, en l'état actuel des connaissances au cadre d'essais cliniques et au contexte hospitalier. Le tocilizumab est proposé dans les mêmes conditions (hospitalisation et dans le cadre d'essais cliniques). La corticothérapie est proposée dans deux situations i) avec des réserves, en cas de pneumonie et ii) en cas de SDRA. Enfin la possibilité de prescription de plasma de convalescent est aussi réservée au contexte hospitalier et dans le cadre d'essais cliniques.

- **Les résultats provenant de la recherche clinique dans le domaine thérapeutique.**

- L'analyse de la littérature réalisée par le GT (nouvelles publications depuis le précédent avis, études acceptées, voire soumises à une revue scientifique) : aucune de ces études n'est associée à un niveau de preuve suffisant pour conduire à modifier les avis antérieurs du HCSP.

- **Les éléments de discussion avec les représentants des sociétés savantes**

- Concluant qu'il serait mieux adapté de ne pas centrer les recommandations thérapeutiques sur les médicaments à effet antiviral attendu, et de développer dans la mesure du possible, les thérapeutiques à visée anti inflammatoire, les immunomodulateurs et la prévention des accidents thrombo emboliques (retours d'expérience)
- S'agissant de l'antibiothérapie la place de l'azithromycine en tant qu'anti-infectieux doit être argumentée.

Le HCSP constate

- Que plus de 3 mois après le début de l'épidémie en France, alors que de nombreux appels d'offre finançant des travaux de recherche sur COVID-19 ont été publiés, aucun travail scientifique n'a encore pu répondre aux questions essentielles concernant les thérapeutiques spécifiques, faute de méthodologie adaptée et de niveau de preuve suffisant.
- L'existence d'études redondantes voire concurrentes, ce qui est consommateur de moyens humains et techniques, et nuit au recrutement des effectifs nécessaires pour l'obtention rapide de résultats significatifs et de conclusions solides sur les questions prioritaires.

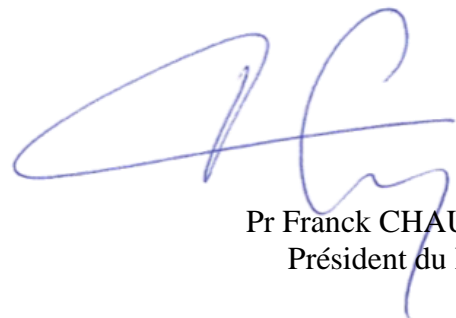
En conséquence, le HCSP recommande :

1. De ne pas modifier, faute d'élément nouveau et de niveau de preuve suffisant à ce stade, les recommandations thérapeutiques relatives à la prescription des médicaments à effet antiviral attendu, ainsi que des corticoïdes, figurant dans l'avis du 23 mars 2020 relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19.
2. De proposer une présentation différente des recommandations thérapeutiques pour l'avis dont le rendu est prévu en mai.
3. De pouvoir disposer rapidement des résultats intermédiaires, des différentes études cliniques (notamment Corrimuno, DisCoVeRy, HCQ-cohorte, HyCOVID, COVIDICUS pour les patients de réanimation...) afin de pouvoir adapter ses recommandations.

4. De pouvoir disposer de données supplémentaires issues d'études méthodologiquement pertinentes, s'agissant de la prescription de corticoïdes.
5. De poursuivre et de promouvoir la recherche préclinique de nouveaux médicaments, ayant des mécanismes d'action originaux distincts : anti-récepteurs, anticorps monoclonaux et les travaux de recherche clinique coordonnés qui seuls permettront d'apporter des conclusions relatives à l'efficacité et à l'innocuité d'un traitement quel qu'il soit dans les meilleurs délais.
6. De mettre en place une organisation centralisée (Task Force) des essais thérapeutiques et des autres études sur COVID-19, permettant une vision globale des différents travaux en cours, et de leur priorité en termes de santé publique ; l'objectif est de coordonner les efforts engagés, la gestion des ressources, et les moyens dévolus aux questions de recherche clinique, en déclinant de façon concertée les priorités de santé publique et de santé individuelle, et en assurant la coordination et la complémentarité des recherches dans cette perspective synergique.
7. De renforcer prioritairement et de manière urgente les ressources opérationnelles locales nécessaires au recrutement dans les essais et au suivi des patients inclus.
8. De mettre en place une aide à l'analyse critique des articles publiés dans des revues à comité de lecture permettant d'effectuer et de prendre en compte une gradation du niveau de preuve des publications.

Un prochain point, prévu en semaine 17, vous sera adressé au plus tard le 24 avril 2020.

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



Pr Franck CHAUVIN
Président du HCSP

Annexe 1

Recommandations IDSA

Recommendation 1. Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends hydroxychloroquine/chloroquine in the context of a clinical trial. (Knowledge gap).

Recommendation 2. Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends hydroxychloroquine/chloroquine plus azithromycin only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap).

Recommendation 3. Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends the combination of lopinavir/ritonavir only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap).

Recommendation 4. Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19 pneumonia, the IDSA guideline panel suggests against the use of corticosteroids. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence).

Recommendation 5. Among patients who have been admitted to the hospital with ARDS due to COVID-19, the IDSA guideline panel recommends the use of corticosteroids in the context of a clinical trial. (Knowledge gap).

Recommendation 6. Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends tocilizumab only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap).

Recommendation 7. Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends COVID-19 convalescent plasma in the context of a clinical trial. (Knowledge gap).