

AVIS

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

25 novembre 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé par courriel daté du 27 octobre 2020 [annexe 1].

La DGS souhaite obtenir une actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 à partir des travaux publiés depuis le rapport du 13 juillet 2020.

Le présent avis constitue une première partie en réponse à cette saisine et porte principalement sur l'hydroxychloroquine (HCQ), le remdésivir (RMD) et le tocilizumab ; cet avis sera complété ultérieurement afin de répondre à l'ensemble de la saisine.

Dans le contexte de la pandémie de Covid-19, le HCSP a réactivé le groupe de travail (GT) « grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes ». Le sous-groupe travaillant plus particulièrement sur les aspects thérapeutiques dans le Covid-19 [annexe 2] s'est réuni à plusieurs reprises afin de produire le présent avis.

❖ Situation épidémiologique

Après une dégradation importante des indicateurs depuis septembre 2020, la semaine 45 semble être marquée par un ralentissement de la circulation du SARS-CoV-2 mais le niveau des indicateurs nationaux se maintient à un niveau très élevé.

Au 15 novembre 2020

54 046 529 personnes ont été infectées par le SARS-CoV-2 dans le monde dont 1 313 201 décès.

En France, 1 981 827 cas ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 44 548 décès. Actuellement 33 081 personnes sont hospitalisées dont 4 896 patients en réanimation pour forme grave de Covid-19.

❖ Contexte

Depuis la diffusion du SARS-CoV-2 hors de Chine début 2020 et la déclaration de la pandémie par l'organisation mondiale de la santé (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.

❖ Actualités virologiques : évolution du SARS CoV-2 depuis son émergence.

- Les coronavirus sont des virus à génome ARN de 30 000 nucléotides. Les variations génétiques de ce virus par mutations sont limitées du fait de la présence d'un exonucléase qui permet la correction d'erreurs de transcription lors de la réPLICATION virale. Ils sont en revanche capables de subir des délétions, ou de faire des recombinaisons génétiques avec d'autres coronavirus.
- Depuis son émergence en décembre 2019, la séquence génétique du SARS-CoV-2 a été publiée sur le site GISAID le 10 janvier, et depuis, la diversité génétique de ces virus est suivie par les équipes de virologie du monde entier par séquençage du génome entier. Ce suivi a permis de confirmer la relative stabilité génomique du virus (taux d'introduction de substitution de 2 à 3 nucléotides (nt) par mois, nombre limité de single nucleotide polymorphism, (snp) pouvant porter des substitutions). A ce jour, la diversité génétique observée sur plus de 156 000 génomes entiers a permis d'identifier 6 clades (S, L, V, G, GR, GH et GV), les clades G, GR, GH et GV étant très nettement majoritaires. Ils sont apparus entre fin février et début mars 2020, avec une substitution dans la protéine Spike (S) ayant conduit à une modification protéique D614G qui semblerait avoir amélioré le potentiel de diffusion du virus [1-5]. Cette substitution entraîne aussi une dissociation du trimère pouvant améliorer l'immunogénicité de la protéine S. En revanche, elle n'entraîne aucune différence sur la liaison au récepteur, ni sur le pouvoir pathogène du virus, ni sur l'antigénicité de la protéine S. Il a été montré dans une étude récente que les anticorps post-vaccinaux (vaccins ARN) obtenus chez la souris, le macaque et l'Homme avaient des pouvoirs neutralisants plus importants vis-à-vis des virus G que les virus D [6]

Récemment, deux nouvelles substitutions ont été observées sur la protéine S, aux positions 477 (S477X) et 222 (A222V). La substitution S477X a émergé en Europe durant le mois de Juillet 2020, essentiellement dans le clade G. Elle est proche du site de fixation au récepteur (RBS) et semble avoir amélioré partiellement la capacité d'attachement au récepteur ACE2. Ces substitutions sont observées dans les différents sous-clades G. Pour la substitution A222V, elle aussi est essentiellement observée dans le clade G, exclusivement en Europe depuis juillet aout 2020. Cette substitution pourrait avoir un impact modéré sur la stabilité du trimère de protéines S, mais n'a pas d'impact sur l'antigénicité de cette protéine, si sur son attachement au récepteur ACE2.

Enfin, de rares substitutions ont été observées sur des virus détectés lors de cas documentés de réinfection (L18F, T20N, N17). Il s'agissait de substitutions pouvant entraîner une perte d'épitopes de neutralisation soit par substitution (L18F, T20N), soit par l'introduction d'un site de glycosylation (N17). Ces évènements restent exceptionnels, et les virus détectés durant les épisodes de réinfection devront être analysés de près pour voir s'ils présentent des variations permettant un échappement immunologique.

Ces modifications ne semblent pas avoir eu d'impact clinique en termes d'atténuation ou d'aggravation de la maladie, ni sur la validité des tests diagnostiques dont les performances ont été analysées par le CNR.

Oude Munnink et al. A récemment décrit une épidémie d'infection à SARS-CoV-2 ayant touché 16 élevages de visons (séquençage génétique) avec survenue d'une transmission à l'homme au sein de 3 clusters importants sans que les modes de transmission n'aient été déterminés. Soixante-huit pour cent des résidents, employés et / ou contacts des élevages de visons testés avaient des signes de Covid-19. La comparaison des génomes entiers, lorsqu'ils étaient disponibles, ont

établi le lien entre personnes infectées et les souches ayant la signature de la séquence animale, ce qui a fourni des preuves de transmission animale à l'homme du SARS-CoV-2 dans ces élevages [7].

Cette épidémie d'infections à SARS-CoV-2 dans les élevages de visons survenue au Danemark de Juin à Septembre a été associée à l'identification d'un nombre limité de virus ayant présenté des combinaisons de mutations sur la protéine S qui n'avaient jamais été observées ensemble (5 mutations). Parmi ces mutations, la Y453F qui est dans le RBD de la Spike, semble être une mutation d'adaptation au récepteur ACE2 des mustélidés [8], et pourrait avoir un impact (peut-être du fait de son association aux autres mutations observées, notamment les délétions 69 et Y70) sur l'antigénicité du virus. Des investigations préliminaires ne sont pas conclusives, mais nécessite d'être regardées de près [9]. A noter que seuls 12 personnes toutes localisées au Danemark ont présenté le virus ayant acquis les 5 mutations dont 4 en contact direct avec des visons. Depuis Septembre, aucun cas n'a été détecté.

❖ **Rappel : physiopathologie du Covid-19 et incidence sur les traitements**

- La maladie évolue classiquement en deux phases : une phase initiale d'environ une semaine à dater de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réPLICATION virale, et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.
- La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques.
- Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immuno-modulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire. (cf schéma [10])

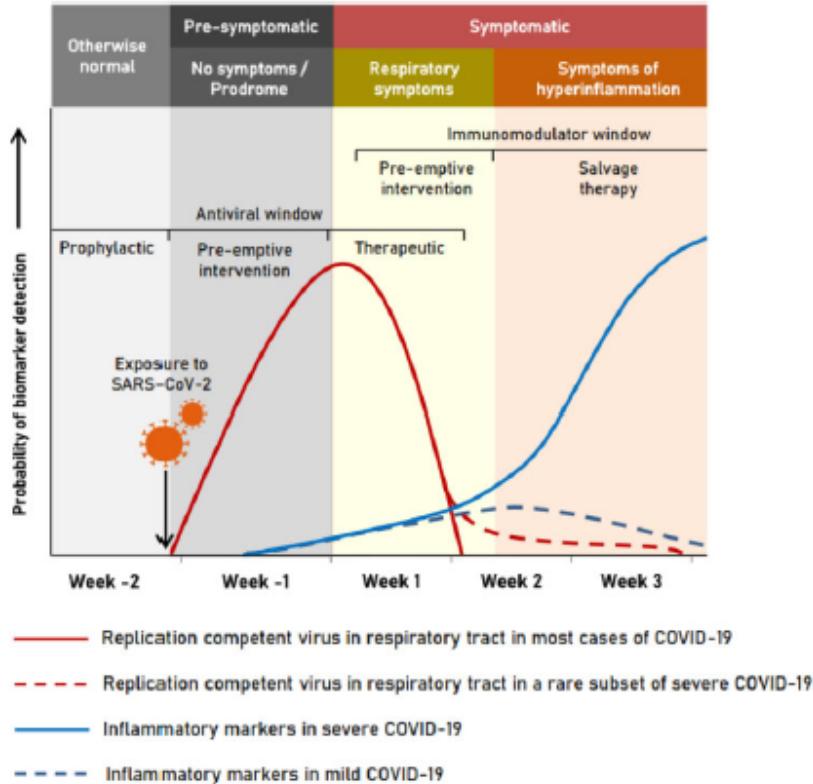


Figure 1. Window of opportunity for managing COVID-19. Initial viraemia subsides early in the disease, followed by a rise of inflammatory markers, which subsides in mild illness but spikes in severe illness. This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the print version of JAC.

Figure 1 D'après Sundararaj Stanleyraj J. Treating COVID-19: are we missing out the window of opportunity ? J Antimicrob Chemother doi:10.1093/jac/dkaa442

❖ Méthodologie pour l'analyse des essais pour les avis du HCSP¹

➤ 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 méthodologues 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

¹ La définition des termes des essais cliniques figure en annexe 7

Inserm-Reacting et expertise collective, EU Clinical Trial Register, Australian New Zealand Clinical Trials REgistry ou de groupes informels (COVID19Ist.org, ReDo Project, Quiverquant, COVID-19 Trials Tracker, WCG, Artis Venture).

Après les recommandations du HCSP du 23 juillet 2020 [11], la recherche a été simplifiée : la sélection des publications a été plus sélective, le niveau de preuve augmentant au cours du temps

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. Les méta-analyses n'ont pas été analysées mais ont pu permettre de repérer des études supplémentaires

➤ **Analyse critique**

Le groupe méthodologique a effectué une lecture critique fondée sur les critères d'évaluations des essais thérapeutiques inclus dans un formulaire cf. Rapport du 23 juillet 2020, intégrant les critères clés retrouvés dans les standards CONSORT, SIGN, dans un ouvrage consacré à la lecture critique et à la communication médicale scientifique [12] 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 méthodologues 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 méthodologues. 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.

➤ **Place prépondérante des études randomisées**

Il est impossible de s'assurer de l'efficacité d'un traitement sans comparer l'évolution de la maladie avec et sans ce traitement ; la comparaison doit bien sûr porter sur des groupes de patients dont la seule différence est l'exposition ou non au médicament évalué.

Cette comparaison non biaisée ne peut être obtenue que par un essai randomisé, c'est-à-dire dans lequel l'exposition ou non au médicament résulte d'un tirage au sort.

Il n'est pas possible de comparer un groupe de patients traités sur une période donnée à des patients non traités avec ce même médicament à une période antérieure. Ceci est d'autant plus important dans le Covid-19 que les soins de support (SOC) ont évolué au cours du temps et amélioré le pronostic des patients.

Le tirage au sort, mené indépendamment des investigateurs, est une garantie que le choix du traitement ne sera pas influencé par les caractéristiques des patients (par exemple leur âge ou la présence d'autres maladies) ; dans la mesure du possible, la randomisation doit être accompagnée par un insu, qui consiste à cacher au patient, au professionnel en charge du patient et à l'évaluateur de l'évolution, quel traitement a été utilisé.

La randomisation par un tirage au sort constitue le meilleur moyen de s'assurer que les distributions pour les facteurs connus comme pour les facteurs non connus sont équilibrées dans les différents bras des études, et qu'il n'y a pas de risque d'attribuer à tort au médicament testé une différence qui s'explique par un ou des facteurs de confusion (âge, facteurs de risque de mortalité, comorbidités, niveau socio culturel, sexe...).

Ainsi, seul un essai randomisé permet d'obtenir des groupes de patients comparables car ayant les mêmes caractéristiques démographiques, cliniques, facteurs de risque, signes de gravité, aspects virologiques etc. Si les groupes ne sont pas comparables, l'interprétation des faits observés est biaisée.

Les essais comparatifs, randomisés, contrôlés, double insu, offrent la meilleure garantie d'une démonstration robuste.

Le but de ces essais est d'évaluer l'efficacité ou la tolérance d'un traitement (médicamenteux ou non), d'une intervention ou d'une stratégie thérapeutique en répondant à 3 questions principales :

- La différence observée est-elle statistiquement significative ou est-elle simplement due au hasard ?
- Le nouveau médicament est-il meilleur (en termes de pertinence clinique) que rien ou qu'un autre médicament ou que la prise en charge de référence ?
- La différence des résultats observés est-elle imputable au traitement ? il faut tenir compte de l'évolution spontanée de la maladie (par exemple, un rhume guérit spontanément en cinq jours)

La clause d'ambivalence doit être respectée, c'est-à-dire que chaque patient doit pouvoir recevoir le traitement prévu dans chacun des bras de l'étude (absence de contre-indication à l'une au l'autre des interventions planifiées).

Par exemple :

- une étude, non randomisée, a comparé l'effet de l'HCQ sur des patients atteints de Covid-19, mais a exclu du groupe traité par HCQ ceux qui avaient une contre-indication au traitement. Ces mêmes patients n'ont pas été exclus du groupe comparateur (sans HCQ). Or les contre-indications sont souvent liées à l'âge : les plus âgés ont des formes plus graves de Covid-19 [13].
- Une autre étude (Tocilizumab) a voulu étudier l'effet du traitement et a comparé des cas graves à des cas non graves : il ne s'agissait donc pas d'une comparaison d'un groupe traité à un groupe non traité, mais d'une étude des formes cliniques [14].

Mais il ne suffit pas qu'un essai soit dit contrôlé ; il faut certains critères de qualité méthodologique, comme un objectif défini a priori (figurant dans le protocole initial), un effectif suffisant et justifié a priori, une stratification (tirage au sort mené au sein de sous-groupes) des patients a priori si des comparaisons doivent porter sur ces sous-groupes, des critères d'évaluation principaux et éventuellement secondaires

définis a priori, si des comparaisons doivent porter sur ces sous-groupes, ces critères ne doivent pas être modifiés au cours de l'essai.

La population incluse doit correspondre à la population cible de la vie réelle pour que l'essai soit pertinent. Ceci est possible en limitant les critères de non inclusion ou d'exclusion (ainsi, enrôler des patients jeunes sans facteur de risque dans une pathologie qui est grave chez les patients âgés et/ou avec facteur de risque identifié n'est pas pertinent).

De même, un critère principal uniquement microbiologique (sauf exception) n'est pas pertinent.

L'analyse doit être faite en intention de traiter : la totalité des patients doit être identifiable et les patients décédés et/ou en échec (y compris les échecs par effets indésirables) doivent être comptabilisés en tant que tels (et non exclus comme perdus de vue par exemple) ».

➤ **L'analyse critique permet justement de repérer, au sein des essais randomisés, ceux qui pêchent par des biais.**

Enfin, il faut que le critère principal soit cliniquement pertinent ; par exemple, une étude peut montrer un délai de réduction « significatif » de la fièvre de 4 heures au cours d'une maladie X, mais cela n'a aucune incidence clinique, ou un délai de cicatrisation raccourci de 12 heures au cours du zona, mais cela est sans incidence clinique car le problème de cette pathologie est la douleur à la phase aiguë et à la phase chronique (douleurs post zosteriennes).

➤ **Valeur des études observationnelles**

Il ne peut pas y avoir de mise en évidence d'une relation de cause à effet sans comparaison. Ceci est un fondement absolu de la recherche scientifique, quelle que soit la discipline. Les études observationnelles sans groupe contrôle ne permettent pas de retenir que les effets observés sont liés au traitement administré. Surtout si l'effet est marginal.

Des exceptions à ce principe scientifique absolu existent mais sont rares et correspondent à des situations où une évolution habituellement péjorative est fortement modifiée par le médicament. L'efficacité du médicament est dans ces situations loin d'être marginale. Ainsi, historiquement, pour certaines maladies avec morbi-morbidité très élevée (pneumococcémie, meningococcémie, encéphalite herpétique) les études observationnelles non comparatives ont été suffisantes pour prouver l'efficacité de la pénicilline ou de l'aciclovir.

Plusieurs études observationnelles comparatives aboutissant à des conclusions similaires peuvent avoir un intérêt, mais n'ont jamais la force d'un essai randomisé bien mené. En revanche, cette accumulation d'études observationnelles concordantes a un intérêt pour suggérer, en condition réelles, un défaut de sécurité d'un médicament, à condition que ces études soient comparatives et bien menées : pour pallier l'absence de randomisation, il est en effet indispensable que la conception et l'analyse de ces études observationnelles tiennent compte des différences attendues et observées sur les caractéristiques des groupes comparés (âge, stade ou ancienneté de la maladie, maladies associées...).

Une étude observationnelle, même comparative, qui ne caractérise pas les différences entre groupes ou n'en tient pas suffisamment compte par des techniques d'appariement ou d'ajustement n'a aucune valeur scientifique. De plus, les facteurs étudiés liés à la maladie doivent être analysés conjointement (analyse multivariée par exemple ou utilisation d'un score ou d'appariement de propension). Contrairement à un essai randomisé bien mené, ces études ne neutralisent que les caractéristiques et

facteurs pronostiques (âge, comorbidités, ...) qui ont été mesurés et inclus dans l'analyse multivariée et ces ajustements sont souvent incomplets.

Par exemple : en effet, une personne peut à la fois être diabétique, âgée et avoir une hypertension artérielle. L'analyse des résultats doit prendre en compte ces facteurs ensemble pour ne pas mettre trop de poids à chacun d'entre eux isolément.

Enfin, les études observationnelles comportent des biais, dont les biais de sélection, et le biais d'immortalité et tous les biais liés à la définition du moment à partir duquel on observe le critère de jugement (jour 0), quand il y a une différence entre le moment où on évalue les critères d'éligibilité et le moment où un traitement est attribué.

Dans un essai randomisé, le début du suivi est parfaitement défini au moment de la randomisation. Dans les études observationnelles le début du suivi peut être mal défini, notamment dans le groupe témoin, non traité.

➤ Place des d'études en pré-publication avant leur analyse par les pairs

Le groupe de travail aurait préféré n'utiliser que des études soumises à une analyse par des pairs, d'autant plus que l'expérience a montré qu'il pouvait y avoir des limites majeures dans ces études pré-publiées.

La qualité des travaux sur ces plateformes est très hétérogène ; certains ne seront jamais publiés, d'autre le seront dans des revues très prestigieuses comme NATURE.

Dans le cadre de l'urgence sanitaire, en l'absence de références bibliographiques disponibles, il est arrivé au GT d'utiliser de telles publications ; ces articles en prépublication ont systématiquement fait l'objet d'une analyse critique par les experts et le GT, ce qui correspond à mettre en œuvre un processus de lecture par les pairs.

Faute de mieux, il est préférable de préférer les plateformes reconnues comme medRxiv, aRxiv et bioRxiv car il existe un contrôle (les travaux doivent par exemple être mis en forme pour publication) et ne pas considérer les plateformes d'institution, dropbox, Google drive qui ne font l'objet daucun contrôle.

Le HCSP rappelle

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, 23 mars, 17 juin et le rapport du 23 juillet 2020 [11,15–17], 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, l'avis du 24 mai 2020 relatif à l'utilisation de l'HCQ dans le Covid-19, l'avis relatif à la répartition des doses de remdésivir pour les patients atteints de Covid-19 (avis du 15 mai, révisé le 31 mai, validé le 25 juin 2020) et l'avis relatif au plasma thérapeutique dans le Covid-19 [18–21].

❖ Les données prises en compte pour la chloroquine et l'hydroxychloroquine (rapport juillet 2020)

Avaient été retenues après analyse critique, 7 études observationnelles (dont 6 de niveau de preuve faible et une de niveau intermédiaire) et 4 essais randomisés de niveau de preuve faible.

L'étude multicentrique observationnelle rétrospective de Arshad et al. [22] a évalué l'effet de la prise d'HCQ seule ou avec azithromycine comparée à l'absence de traitement (HCQ ou AZI), sur la mortalité hospitalière chez 2 541 patients. Avec un ajustement qui semble incomplet au regard de l'exclusion des sujets avec risque vasculaire pour les traitements par

hydroxychloroquine, la diminution du risque de mortalité à 28 jours décrite dans cette publication, de niveau de preuve faible, est à interpréter avec précaution car on ne sait rien de la charge virale, de l'évolution de la gravité. De plus la durée de séjour est assez courte et on ne dispose pas de données sur la quantité de suivi, ni sur les délais entre bilan initial et début des traitements ou sur la durée des traitements. L'absence d'analyse en fonction des stades initiaux ou d'indication sur des recherches d'interaction dans le modèle multivarié et le grand nombre de données manquantes diminuent la fiabilité de ces résultats. Une analyse complémentaire a été faite sur 190 patients traités par HCQ appariés sur le score de propension à 190 patients non traités par HCQ. Cet appariement est inadapté pour la prise en compte de l'âge car il s'appuie sur une dichotomie avant ou après 65 ans, alors que l'âge est le déterminant majeur de la mortalité. Ceci diminue la confiance apportée aux résultats d'autant plus que les sujets sont très sélectionnés et que l'effectif apparié est très réduit. De nombreuses limites méthodologiques viennent diminuer la confiance que l'on peut avoir dans cette étude qui montrent une diminution de la mortalité à 28 jours chez les patients traités par hydroxychloroquine seule ou associée à l'azithromycine : données manquantes, prise en compte inadéquate de l'âge, pas de recherche d'interaction selon les stades de la maladie, exclusion des sujets avec risque vasculaire, absence d'analyse en fonction des stades initiaux et absence de donnée sur l'ancienneté des symptômes. Les résultats ne sont pas interprétables.

Selon les résultats de l'étude observationnelle comparative rétrospective de 63 patients hospitalisés de Barbosa et al. [23], l'HCQ pourrait augmenter la nécessité d'assistance ventilatoire. 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 l'étude observationnelle rétrospective de Magagnoli et al.[24], la comparaison de l'évolution clinique sous traitement (HCQ vs HCQ + AZI) de 3 groupes d'hommes hospitalisés pour Covid-19, inclus dans la base de données médicales des anciens combattants américains, 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. Cet excès de mortalité n'existe pas dans le groupe traité par HCQ + azithromycine. Le risque de passage en ventilation mécanique était similaire dans les 3 groupes.

L'étude observationnelle de Mahevas et al. (limitée sur le plan méthodologique), comparant les dossiers médicaux de 181 patients hospitalisés (84 patients ayant été traités par HCQ, 89 patients n'en ayant pas reçu, sans plus de précisions) suggère à J7 l'absence d'effet bénéfique de l'HCQ sur les critères de mortalité ou transfert en réanimation chez les 84 patients traités par cette molécule. En l'absence d'information sur les traitements concomitants et de précision sur le suivi des patients, cette étude présente des limites sérieuses [25].

L'étude rétrospective observationnelle de Rosenberg et al. [26] a porté sur une base de données de 1 438 patients hospitalisés, traités par HCQ ou azithromycine. 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.

L'étude observationnelle rétrospective de Yu et al. [20] chez des patients hospitalisés à un stade critique, a comparé le traitement par HCQ chez 48 patients traités aux soins courants de 520 patients. 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.

A partir de ces 6 études observationnelles, aucune conclusion en faveur d'un effet bénéfique de l'HCQ ne peut être tirée quel que soit le stade de la maladie. Rien ne vient conforter les résultats de l'étude de Gautret et al. [27] (exclue de cette analyse car observationnelle non-comparative).

L'essai de phase IIb randomisé de Borba Silva et al. [28] (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. 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'essai randomisé en groupes parallèles monocentrique de Chen et al. [29], a évalué l'efficacité de l'HCQ pour le traitement de 62 patients jeunes vus à l'hôpital ou en isolement. 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.

Rapportée par Huang et al. [30], l'essai randomisé de deux groupes de patients traités par HCQ ou lopinavir/ritonavir chez 22 patients hospitalisés ne permet pas de conclure à un effet notable de l'HCQ sur la négativation de la RT-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'analyse intermédiaire, rapportée par Tang et al. [31] de l'essai randomisé contrôlé en ouvert du sulfate d'HCQ, 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 virale et sur les signes cliniques. 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.

Chez des patients hospitalisés, et avec des doses proches de l'étude de Gautret et al.[27], (exclue de cette analyse car observationnelle non-comparative), aucun des 3 premiers essais randomisés de niveau de preuve faible [29-31] ne permet de conclure à un effet bénéfique de l'HCQ associée ou non à l'azithromycine.

L'analyse de données observationnelles de Lagier et al.[13], incluant les patients de Gautret et al. [27], porte sur un faible nombre de patients hospitalisés en unité de maladies infectieuses (705) en comparaison aux patients hospitalisés en hôpital de jour (3525) et n'apporte pas de données valides complémentaires permettant de conclure à un effet bénéfique de l'hydroxychloroquine.

Trois nouveaux essais randomisés sur l'HCQ [32-34] permettent de conclure que le traitement par hydroxychloroquine ne modifie pas l'évolution de la charge virale à 3 et 7 jours chez des formes mineures de Covid-19 chez des patients relativement jeunes suivis à domicile [32](Mitja), et n'a pas montré d'efficacité sur l'évolution clinique de l'HCQ chez des patients en ambulatoire recrutés moins de 4 jours après le début des symptômes [33](Skipper). Chez des patients hospitalisés avec des formes modérées à graves [34] avec des doses assez élevées d'HCQ, aucun effet de l'HCQ n'a été mis en évidence sur la mortalité à 28 jours. Et la durée d'hospitalisation est plus longue chez les personnes traitées par HCQ.

Les effets indésirables à hautes doses sont essentiellement cardiotoxiques, arythmogènes [35]. La co-administration de médicaments prolongeant l'intervalle QT (en particulier les macrolides dont l'azithromycine) expose les patients à un risque majeur d'arythmie (voir le détail des études en annexe 3).

Au total :

L'hydroxychloroquine, associée ou non à l'azithromycine avait en juillet 2020, fait l'objet de nombreuses études et publications. Malheureusement, aucune de ces études n'avait une méthodologie suffisamment robuste pour permettre de statuer sur l'intérêt de ce médicament, que ce soit en curatif ou en prophylaxie.

- ❖ **Les données prises en compte pour le remdésivir : synthèse des résultats des premières études cliniques décrits et analysés dans l'avis du HCSP relatif à la répartition des doses de remdésivir pour les patients atteints de Covid-19 (avis du 15 mai, révisé le 31 mai, validé le 25 juin 2020) et dans le rapport du HCSP relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 (rapport du 23 juillet).**

Brièvement, il s'agissait des résultats de 4 études évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par remdésivir intraveineux (IV) à la dose de 200 mg/jour le premier jour puis 100 mg/jour pendant au total 5 ou 10 jours.

- Une étude observationnelle multicentrique d'utilisation compassionnelle du médicament pendant 10 jours, chez 53 patients évaluables, ne permettant pas de conclure car non comparative, comportant une prise en charge « standard of care » variable [36] ;
- Trois essais randomisés, en double aveugle
 - Un essai multicentrique, randomisé 2 :1 contre placebo, réalisé en Chine chez 237 patients hospitalisés pour Covid-19 grave ou critique avec atteinte pulmonaire, dont le critère principal de jugement était le délai d'atteinte d'une amélioration clinique, définie par l'évolution du statut évalué sur une échelle ordinaire à 6 catégories ou de sortie d'hospitalisation entre la randomisation et J28. Cet essai, interrompu prématûrément en raison de l'évolution de la situation épidémique ne permettant pas le recrutement prévu [37] n'a pas montré de bénéfice significatif du remdésivir, que ce soit en termes d'amélioration clinique à J14 et à J28, de mortalité à 28 jours, et de décroissance de la charge virale SARS-CoV-2. Une corticothérapie était associée chez deux tiers des patients, sans différence significative entre les deux groupes. Les auteurs n'ont pu démontrer l'efficacité sur le critère principal d'évaluation. Une tendance à une amélioration plus rapide chez les patients traités précocement était décrite mais non significative. La puissance de l'étude, abaissée de 80 % à 58 %, des anomalies mineures sur les conditions de randomisation et la mesure du critère de jugement principal affectent la validité des résultats.
 - Un essai randomisé 1 :1, ouvert, de phase 3, comparant l'efficacité de deux durées de traitement par remdésivir, 5 jours versus 10 jours, conduit chez 402 patients, âgés en médiane de 62 ans, hospitalisés pour forme grave de Covid-19 (saturation en air ambiant $\leq 94\%$) [38]. L'absence de groupe contrôle placebo ne permet pas de conclure à une efficacité du remdésivir ; d'autre part, du fait d'écart de protocole (non-respect des critères d'exclusion avec l'inclusion de patients sous ventilation mécanique) et de l'existence d'une différence préexistante entre les 2 groupes en analyse intermédiaire à J5, il n'est pas possible de conclure à une différence d'efficacité entre les deux durées de traitement.
 - Une analyse intermédiaire de l'essai NIH/NIAID ACTT-11 financé par le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), multicentrique, randomisé 1 :1 remdésivir versus placebo, avec stratification sur le site d'investigation et la gravité du Covid-19 classée en deux groupes (formes graves et formes de gravité modérée/moyenne), dont le critère de jugement principal était le délai de « rétablissement » clinique évalué par une mesure quotidienne de l'état clinique selon une échelle à 8 catégories ordinaires et défini par le passage à la catégorie 1 (sortie d'hospitalisation sans limitation d'activité), 2 (sortie d'hospitalisation avec oxygénothérapie à domicile ou limitation d'activité) ou 3 (hospitalisation sans oxygéno-requérance ni besoins de soins médicaux, c'est à dire prolongation d'hospitalisation justifiée pour raisons non médicales ou par mesure de prévention).

Cette analyse portant sur 1063 patients hospitalisés avec pneumopathie liée au Covid-19 rapportait une diminution de 4 jours du délai d'amélioration clinique, significativement plus court dans l'analyse stratifiée pour un groupe de patients ayant un score initial de gravité de niveau 5. Les résultats ne montraient pas d'effet significatif du remdésivir sur la mortalité, et ne comportaient pas de données virologiques.

La description et l'analyse des résultats seront détaillés plus loin au chapitre de l'analyse finale de cet essai ; néanmoins on notait que cette analyse intermédiaire était effectuée avant la fin du suivi prévu, que l'analyse secondaire en fonction des scores de gravité portait sur des effectifs de taille différente et ne correspondait pas à une stratification a priori et qu'elle ne permettait de conclure ni sur le critère de jugement principal à 29 jours ni sur la mortalité ni sur l'effet virologique [39].

Ces études ne pouvaient constituer une démonstration clinique de l'efficacité du remdésivir permettant de proposer une recommandation de son utilisation par le HCSP.

❖ **Les données prises en compte pour le tocilizumab (rapport du 23 juillet 2020)**

L'étude CORIMUNO-19 (EudraCT 2020-001246-18), randomisée, contrôlée, avec un effectif prédit de 1 000 patients, intégrant plusieurs molécules anti-IL6 dont le tocilizumab (Corimuno) n'avait fait l'objet d'aucune publication.

L'étude comparative observationnelle de Campochiaro et al. au design peu adapté et sur un effectif limité de patients atteint de Covid-19 [40] avait étudié l'effet du tocilizumab ajouté ou non au traitement standard sur la mortalité ou l'amélioration clinique, sans permettre aucune conclusion.

Le HCSP a pris connaissance :

1. Des dernières publications disponibles depuis le 23 juillet 2020

1.1 Hydroxychloroquine

1.1.1 Données pré-cliniques

L'activité antivirale in vitro et in vivo sur modèle animal murin de cette molécule antipaludique (et son dérivé hydroxylé) a été montrée pour divers virus incluant le coronavirus OC43 [41], le Zika virus [42] et le virus de la grippe A/H5N1 [43].

Aucune amélioration clinique n'a cependant pu être mise en évidence au cours d'essais cliniques randomisés contrôlés dans la prévention de la grippe [44] du traitement de la dengue [45] ou du chikungunya [46].

Un effet inhibiteur d'un traitement par la chloroquine et de l'hydroxychloroquine a été rapporté par différentes études sur lignée cellulaire rénale VeroE6 [47,48] et un effet inhibiteur sur les étapes de l'entrée virale ainsi que sur les étapes tardives ont été observées [49].

Hoffmann M. et al. [50] a précisé les mécanismes de pénétration du SARS-CoV-2 selon les types cellulaires ; La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont connues pour éléver le pH endosomal et inhiber les virus dont l'entrée cellulaire est dépendante d'un pH bas.

La protéine spike du virus SARS-CoV-2 (SARS-2-S), médiateur de l'entrée intracellulaire du virus, est activée par une cystéine protéase cathepsine L (CatL) elle-même dépendante d'une serine protéase membranaire pH-indépendante, la TMPRSS2.

Par contre, la pénétration dans l'épithélium cellulaire des voies aériennes qui exprime un bas niveau de CatL, dépend de la TMPRSS2 pH indépendante.

Mais, fait important, l'utilisation de CatL par les coronavirus est limitée aux lignées cellulaires tandis que l'activité de TMPRSS2 est essentielle à la propagation virale et à la pathogénie dans l'hôte infecté.

Les auteurs ont comparé l'inhibition par la chloroquine et l'hydroxychloroquine de l'entrée médiée par la protéine SARS-2-S par des pseudotypes ou de l'infection par le SARS-CoV2 par dans les cellules Vero (rein), les cellules Vero-TMPRSS2 et les cellules Calu-3 (pulmonaire).

La chloroquine et l'hydroxychloroquine peuvent bloquer l'entrée médiée par la protéine SARS-2-S ainsi que l'infection par le SARS-CoV2, mais l'inhibition est dépendante de la lignée cellulaire et une inhibition efficace n'est pas observée en présence de TMPRSS2 dans les cellules Vero-TMPRSS2 ou les cellules pulmonaires Calu3 naturellement TMPRSS2+

Ainsi, ces résultats permettent aux auteurs de suggérer une absence d'activité antivirale de la chloroquine et l'hydroxychloroquine dans les tissus pulmonaires humains et une absence d'efficacité contre le Covid-19.

Maisonnable P, et al. [51] a étudié l'activité de l'HCQ sur lignée cellulaire de rein de singe vert VeroE6 et sur un modèle d'épithélium respiratoire humain reconstitué et dans un modèle animal de primates non humains.

Sur lignée cellulaire rénale VeroE6 le traitement par HCQ des cellules préalablement infectées exerçait un effet antiviral dose-dépendant, avec des valeurs d'IC50 de 2,2 µM

(0,7 µg/mL) et de 4,4 µM (1,4 µg/mL) à 48 et 72 heures après l'infection, respectivement confirmant ainsi les données précédentes.

L'activité antivirale de l'HCQ sur modèle reconstitué d'épithélium humain MucilAirTM (HAE) développé à partir de cellules nasales ou bronchiques primaires différenciées et cultivé en interface air-liquide et préalablement infecté n'a pu être démontrée. En effet, des doses de 1 µM ou 10 µM n'ont pu réduire significativement les titres viraux du SARS-CoV-2 à 48 heures après l'infection. L'HCQ n'a pas non plus protégé l'intégrité épithéliale pendant l'infection, comme en témoigne l'étude de la résistance électrique trans-épithéliale (TEER).

Des macaques *Cynomolgus* ont été infectés à J0 par voie nasale et endotrachéale par un inoculum de 106 UFP d'un isolat SARS-CoV-2 humain. Les animaux témoins ($n = 8$) avaient des niveaux charge virale dans les échantillons nasopharyngés et trachéaux (écouvillons), élevés (RT-qPCR), dès le premier jour après l'infection. La charge virale trachéale a atteint un pic à J2 post-infection, avec une valeur médiane (min-max) maximale de 7,9 log₁₀ copies/mL, puis les charges virales ont progressivement diminué avec une charge virale indétectable à J10 post-infection. Des profils similaires ont été observés pour l'excrétion nasopharyngée, tandis que de faibles charges virales ont été détectées pendant plus de 3 semaines au niveau rectal et dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire.

Le groupe de macaques traité a reçu de l'HCQ par gavage pendant dix jours ou plus (90 mg/kg à J1, suivi d'une dose d'entretien quotidienne de 45 mg/kg, posologies générant une exposition cliniquement pertinente.

Une posologie inférieure a également été évaluée (30 mg/kg en dose de charge, puis 15 mg/kg en dose d'entretien.

9 animaux ont été infectés à J0 et traités à J1 post-infection soit à posologie élevée (Hi D1, $n = 5$) et 4 ont reçu la posologie faible (Lo D1, $n = 4$).

L'effet d'un traitement différé à J5 post-infection a été évalué, pour étudier l'effet de l'HCQ sur l'accélération de la clearance virale (à ce stade, les charges virales sont de 3 à 4 logs inférieures par rapport au pic (Lo D5, $n = 4$).

Le critère d'évaluation *in vivo* de l'efficacité de l'HCQ était la RT-qPCR (quantitatif, sensibilité élevée, et moins variable que les tests basés sur la culture), seule permettant la comparaison avec les résultats rapportés chez l'homme.

Tous les animaux traités avaient une cinétique de charge virale trachéale d'ARN semblable à celle des animaux non traités, avec une charge virale maximale médiane de 7,1 et 7,5 copies/mL en Hi D1 et Lo D1, respectivement, comparativement à 7,9 copies de log₁₀/mL dans le groupe contrôle. De même, les aires sous la courbe (AUC) de la charge virale étaient similaires, avec des valeurs de 36,9 et 39,7 copies log₁₀ copies.jour/mL versus 40,3 copies.jour/mL chez les animaux contrôle ($p = 0,62$ et $0,37$, respectivement).

Des résultats similaires ont été obtenus dans les écouvillons nasopharyngés, et il n'y avait aucune différence au niveau des taux de réPLICATION virale dans les lavages broncho-alvéolaires.

La comparaison des animaux traités à J1 et J5 post-infection n'a pas montré d'accélération de la clearance virale.

Enfin, l'association HCQ (dosage élevé) + AZI (azithromycine 36 mg/kg suivie d'une dose quotidienne de 18 mg/kg pour simuler la pharmacologie humaine) a été évaluée, avec une administration à J1 post-infection. Aucun effet du traitement n'a été observé sur les charges virales d'ARN dans les différents compartiments ou les scores cliniques.

Pour terminer, une étude de prophylaxie pré-exposition a été réalisée. Les macaques ont été prétraités par une forte dose d'HCQ, à partir de J7 avant l'infection (PPrE, n = 5). Les cinétiques de charges virales étaient similaires entre le groupe PPrE et groupe contrôle avec absence d'effet sur la réduction de l'AUC, du pic de charge virale, du délai de négativation de la charge virale.

Relation entre les niveaux de concentration de HCQ et la cinétique virale

Chez les animaux des groupes Hi D1, Hi D1+AZI et PPrE, les concentrations plasmatiques étaient comparables à celles observées en clinique 3-5 jours après initiation d'un traitement par HCQ à la posologie de 200 mg trois fois par jour. Les concentrations en résiduel étaient plus faibles dans les groupes Lo D1 et Lo D5.

L'hypothèse qu'une exposition plus importante au médicament pourrait entraîner une clearance plus rapide du virus a été infirmée : ni le délai d'atteinte de l'indétectabilité de la charge virale, ni la valeur maximale de la charge virale maximale n'étaient significativement associés aux concentrations plasmatiques de l'HCQ.

Enfin, dans un groupe supplémentaire de macaques non infectés, les concentrations sanguines d'HCQ étaient supérieures à 1,4 µg/mL, soit au-dessus de la valeur de l'EC50 identifiée dans les cellules VeroE6. Le rapport moyen du ratio sang/plasma était de 6,8, proche de la valeur de 7,2 rapportée chez les volontaires sains. Conformément aux prédictions faites à partir de modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie, ces niveaux d'exposition aux médicaments dans le plasma et le sang ont entraîné une exposition encore plus élevée dans les tissus pulmonaires, avec un rapport poumon/plasma allant de 27 à 177, permettant d'atteindre des concentrations largement supérieures aux EC50 déterminées sur modèle de cellules VeroE6 dans les tissus pulmonaires chez tous les animaux.

Ce travail a été réalisé chez des macaques *cynomolgus*, modèle pertinent pour l'étude des premiers stades de l'infection par le SARS-CoV-2 chez l'homme. Mais il ne montre aucune activité antivirale ni d'efficacité clinique de l'HCQ, que ce soit en traitement précoce, en traitement différé, ou en préexposition, en ceci en dépit de concentrations élevées de l'HCQ dans le sang et le poumon et d'une exposition semblable à celle observée chez les patients atteints de Covid-19.

Ainsi, la probabilité d'une activité antivirale de l'HCQ dans les compartiments respiratoires est faible.

Ces résultats illustrent les discordances entre les résultats des essais et expériences *in vivo*, (comme pour d'autres infections virales telles que la grippe, la dengue ou le chikungunya pour lesquelles les essais cliniques n'ont pas démontré l'efficacité de la chloroquine ou de l'HCQ).

Ces résultats ne peuvent soutenir l'utilisation de l'HCQ pour le traitement du Covid-19 chez l'homme.

Pour terminer, Funnell S G P et al. [52] ont publié dans Nature une revue des résultats récents obtenus à partir de l'analyse de 7 groupes indépendants s'étant intéressés à l'efficacité préclinique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sur le SARS-CoV-2. Les modèles évalués étaient des modèles cellulaires « simples », un modèle complexe humain Muci-IAir™, l'évolution clinique sur des lignées de souris Balb/c, sur modèle Hamster, sur modèle de macaques *cynomolgus*, sur modèle de singe macaque Rhésus. L'auteur conclut que ces données ne sont pas en faveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19. En effet, si un effet favorable a pu être démontré sur des cultures de lignées cellulaires, ces effets n'ont pas été reproduits lors de l'utilisation de modèles plus complexes se rapprochant davantage des conditions cliniques, tels que les modèles animaux hamsters et primates non humains.

En conclusion, il n'existe pas de données robustes pré-cliniques en faveur de l'utilisation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine pour le traitement du Covid-19.

1.1.2 Essais randomisés pris en compte depuis le rapport du 23 juillet 2020 (voir tableaux ci-dessous)

L'efficacité et l'utilité de l'hydroxychloroquine (HCQ) dans l'infection SARS-CoV-2 ont été évaluées dans treize essais randomisés. Les tableaux ci-dessous présentent une synthèse des essais publiés à la date du 10 novembre 2020. Lorsque les articles n'ont pas encore été revus par des pairs (medRxiv...), cette information figure à la suite du titre de l'article.

Ces essais ont été conduits dans trois situations :

- traitement curatif de Covid-19 (huit études),
- chimioprophylaxie de pré-exposition (trois études),
- chimioprophylaxie de post-exposition (deux études).

Ces 13 études ont été évaluées par le groupe de méthodologie et leur cotation figure dans la dernière colonne des tableaux. Une étude de chimioprophylaxie de pré exposition (Grau-Pujol [53]) n'a pas permis de produire de résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité et n'a donc pas été prise en considération.

En traitement curatif (tableaux traitement curatif I à IV), l'HCQ a été utilisée à des doses comprises entre 400 et 800 mg/j avec ou sans dose de charge le premier jour pendant des durées allant de 5 à 14 jours. Sur les 8 études, 2 ont porté sur des malades atteints de formes bénignes traitées en ambulatoire [32,33] et 6 sur des malades atteints de formes plus graves traitées en hospitalisation [54–58]. Le critère de jugement principal était clinique (aggravation ou amélioration de la maladie ou décès) dans 7 études ou reposait sur la réduction de la charge virale naso-pharyngée dans une étude [32]. Quatre études étaient en double aveugle contre placebo [33,54,56,59]; dans les 4 études sans insu, les patients du groupe témoin recevaient le traitement standard [32,55,57,58]. Deux études ont été interrompues avant d'avoir inclus le nombre de sujets pré-défini et n'ont donc pas eu la puissance attendue et nécessaire [54,56]. Aucune de ces huit études n'a mis en évidence un effet bénéfique de l'HCQ.

Étant donné la cohérence des résultats négatifs de ces 8 études, la plausibilité qu'un effet bénéfique de l'HCQ n'ait pas été mis en évidence est très faible.

En chimioprophylaxie de pré-exposition (tableau traitement pré-exposition), deux études en double aveugle contre placebo ont été réalisées chez des personnels soignants [60,61]. L'une d'elle a été interrompue pour futilité à l'issue d'une analyse intermédiaire programmée [61]. L'HCQ a été utilisée pendant 8 ou 12 semaines. Aucune des 2 études n'a mis en évidence une réduction significative du risque de survenue d'une infection à SARS-CoV-2. Les effets indésirables mineurs ont été significativement plus fréquents chez les sujets sous HCQ.

En chimioprophylaxie de post-exposition ((tableau traitement post-exposition)), deux études ont été réalisées chez des personnels soignants ou des sujets contacts de cas identifiés (« cas contacts »), l'une en double aveugle contre placebo [62], l'autre en grappe sans insu [63]. L'une d'elle a été interrompue pour futilité à l'issue d'une analyse intermédiaire programmée [62]. L'HCQ a été utilisée pendant 5 ou 7 jours. Aucune des 2 études n'a mis en évidence une réduction significative du risque de survenue d'une

infection à SARS-CoV-2. Les effets indésirables mineurs ont été significativement plus fréquents chez les sujets sous HCQ.

En complément des analyses figurant dans les avis antérieurs, plusieurs études méthodologiquement robustes ont été publiées. Aucune n'apporte d'argument en faveur de l'utilisation d'HCQ, isolément ou en association à l'azithromycine, que ce soit en pré exposition, en curatif, ou en post exposition, quel que soit l'âge des sujets évalués.

TRAITEMENT CURATIF I							
1er auteur Titre DOI	Design et schéma d'administration d'HCQ	Population étudiée	Groupes comparés et nombre de sujets	Critère de jugement principal	Principaux résultats	Commentaires	Gradation groupe bibliographie
Mitja Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial (MedRxiv) https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009	Essai randomisé ouvert HCQ 800 mg J1 puis 400 mg/j pendant 6 jours	Patients non hospitalisés avec Covid confirmé par PCR Symptomatologie modérée. Durée des symptômes < 5 jours avant randomisation Participants identifiés via le registre électronique de surveillance épidémiologique de Catalogne. Age moyen 41,6 ans	136 HCQ 157 SOC	Réduction de la charge virale par PCR nasopharyngée, à J3 et J7 de la randomisation	Δ CV (\log_{10} copies/mL) à J3 HCQ -1,41 SOC -1,41 (NS) Δ CV (\log_{10} copies/mL) à J7 HCQ -3,44 SOC -3,37 (NS)	2 critères de jugement secondaire : Hospitalisation HCQ 5,9% SOC 7,1% RR 0,75 [IC95% 0,32; 1,77] Temps entre la randomisation et la guérison HCQ 10 jours SOC 12 jours p=0,38	Intermédiaire
Skipper Hydroxychloroquine in Non hospitalized Adults With Early COVID-19 https://doi.org/10.7326/M20-4207	Essai randomisé en double aveugle contre placebo HCQ 800 mg puis 600 mg 6-8 h plus tard, puis 600 mg/j pendant 14 jours	Patients non hospitalisés avec Covid confirmé par PCR (81% des patients) ou avec des symptômes dans les 4 jours d'une exposition à haut risque à COVID-19 Age médian 40 ans	212 HCQ 211 PCB	Modification de la gravité des symptômes dans les 14 jours après la randomisation sur une EVA à 10 points	Différence de gravité de J0 à J14 entre HCQ et PCB : - absolue -0,27 point [CI 95% -0,61 - 0,07]; P=0,117 - relative 12% A J14 24% des patients sous HCQ et 30% des patients sous PCB étaient toujours symptomatiques (p=0,21)	EI plus fréquents avec HCQ qu'avec PCB (43 % vs 22 %, p<0,001) Pas de réduction cliniquement significative de la gravité des symptômes de COVID sous HCQ	Intermédiaire

TRAITEMENT CURATIF II							
1er auteur Titre DOI	Design et schéma d'administration d'HCQ	Population étudiée	Groupes comparés et nombre de sujets	Critère de jugement principal	Principaux résultats	Commentaires	Gradation groupe bibliographie
Dubee A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19 (medRxiv) https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214940	Essai randomisé en double aveugle contre placebo HCQ 800 mg puis 400 mg/j pendant 8 jours	Patients hospitalisés avec Covid confirmé par PCR, symptomatique, non grave mais avec des facteurs de risque d'aggravation Age médian 77 ans	124 HCQ 123 PCB Prévu 650 dans chaque bras	Critère composite de progression de la maladie (décès ou ventilation mécanique) entre J0 et J14	Critère de jugement atteint à J14 chez - 9 patients (16,4%) sous HCQ - 8 patients (9,8%) sous PCB RR 1,12 [IC95% 0,45-2,80]; p=0,82	Pas de différences entre les 2 bras de traitement sur aucun des critères de jugement secondaire Etude interrompue pour cause de fin de première vague épidémique	Intermédiaire
Caivalcanti Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2019014	Essai randomisé ouvert à 3 bras : SOC + HCQ- SOC + HCQ + AZM- SOCHCQ 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours AZM 500 mg/j pendant 7 jours	Patients hospitalisés avec Covid confirmé par PCR (76% des patients) ou probable, avec des formes cliniques non graves Age médian 50 ans	667 patients randomisés 504 patients avec COVID confirmé, analysés en mITT - 159 SOC/HCQ - 172 SOC/HCQ/AZM - 173 SOC	Symptomatologie clinique évaluée à J15 de la randomisation sur une échelle ordinaire à 7 points	Odds-ratio de la probabilité d'avoir un score de gravité plus élevé à J15 sous HCQ vs SOC : - HCQ 1,21 [IC95% 0,69 - 2,11], p=1 - HCQ + AZM 0,99 [IC95% 0,57 - 1,73] p=1	Aucun effet sur aucun des critères secondaires de jugementFréquence des EI plus élevées sous HCQ (33,7%) et HCQ+AZM (39,3%) que sous SOC (22,6%)	Intermédiaire
Ulrich Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa446	Essai randomisé en double aveugle contre placebo HCQ 400 mg 2 fois/j à J1 puis 200 mg 2 fois/j de J2 à J5	Patients hospitalisés avec Covid symptomatique non grave confirmé par PCR Age moyen 66 ans	128 patients analysés en mITT : - 67 HCQ - 61 PCB	Critère composite de progression vers une maladie grave (décès, admission en réa, ventilation mécanique, ECMO ou vasopresseurs) entre J0 et J14	Critère de jugement à J14 observé chez - 11 patients (16,4%) sous HCQ - 6 patients (9,8%) sous PCB P=0,35	Essai interrompu sur recommandation du DSMB en raison d'un rythme d'inclusion insuffisant	Intermédiaire

TRAITEMENT CURATIF III							
1er auteur Titre DOI	Design et schéma d'administration d'HCQ	Population étudiée	Groupes comparés et nombre de sujets	Critère de jugement principal	Principaux résultats	Commentaires	Gradation groupe bibliographie
Self Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19 A Randomized Clinical Trial https://doi.org/10.1001/jama.2020.22240	Essai randomisé en double aveugle contre placebo HCQ 400 mg 2 fois/j à J1 puis 200 mg 2 fois/j de J2 à J5	Patients hospitalisés avec Covid -19 symptomatique non grave confirmé par PCR Durée médiane des symptômes 5 jours avant randomisation 6,7% en VM 46,8% sous O ₂ en VS 11,5% en VNI ou O ₂ HD Age médian 57 ans	242 HCQ 237 PCB	Symptomatologie clinique évaluée à J14 de la randomisation sur une échelle ordinaire à 7 points	Odds-ratio ajusté de la probabilité d'avoir un score clinique meilleur à J14 sous HCQ vs PCB 1,02 [IC95% 0,73-1,42] .	Aucune des analyses sur les 12 critères de jugement secondaires n'a montré de différence significative entre les 2 groupes. Pas de différence sur la mortalité à J28 : HCQ 10,4% (25/241) PCB 10,6% (25/236) (différence absolue -0,2% [IC95% -5,7% - 5,3%]; aOR, 1,07 [95%CI, 0,54 à 2,09]) Essai interrompu pour futilité à l'issue de la 4ème analyse intermédiaire (après inclusion de 479 patients sur les 510 prévus)	Fort
RECOVERY Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022926	Essai randomisé ouvert HCQ 2 fois 800 mg à 6 h d'intervalle, puis 400 mg/12h pendant 9 jours	Patients avec Covid-19 confirmé par PCR (90% des patients) ou probable hospitalisés dans 176 hôpitaux au RU Durée médiane des symptômes 9 jours avant randomisation. 17% en VM 60% sous O ₂ (VS/VNI) 24% en VS air ambiant Age moyen 65 ans	1561 HCQ + SOC 3155 SOC	Mortalité de toutes causes à 28 jours	Mortalité à J28 HCQ 27% SOC 25%	Critère de jugement principal fort. Pas de réduction du nombre des décès sous HCQ. Aucun bénéfice de l'HCQ dans aucune des analyses sur critères secondaires, programmées ou post-hoc	Fort

TRAITEMENT CURATIF IV							
1er auteur Titre DOI	Design et schéma d'administration d'HCQ	Population étudiée	Groupes comparés et nombre de sujets	Critère de jugement principal	Principaux résultats	Commentaires	Gradation groupe bibliographie
SOLIDARITY Repurposed antiviral drugs for COVID-19 Repurposed antiviral drugs for COVID-19–interim WHO SOLIDARITY trial results (medRxiv) https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817	Essai randomisé ouvert adaptatif HCQ 2 fois 800 mg à 6 h d'intervalle, puis 400 mg puis 400 mg/12h pendant 10 jours NB : 4 bras "intervention" (remdesivir, lopinavir/r, interferon, HCQ) vs 1 bras témoin (SOC)	Patients avec Covid hospitalisés dans 405 hôpitaux dans 30 pays. 8% en VM 63% sous O ₂ 28% en VS air ambiant 81% des patients ont moins de 70 ans	947 HCQ + SOC 906 SOC	Mortalité de toutes causes à 28 jours	HCQ : RR=1,19, IC95% 0,89-1,59, p=0,23 (104/947 vs 84/906)	Preprint : données publiées "sommaires"	Intermédiaire

PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION								
1er auteur Titre DOI	Design et schéma d'administration d'HCQ	Population étudiée	Groupes comparés et nombre de sujets	Critère de jugement principal	Principaux résultats	Commentaires	Gradation groupe bibliographie	
Rajasingham Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1571	Essai randomisé en double aveugle contre placebo HCQ 2 fois 400 mg à 6-8 h d'intervalle, puis 400 mg une ou deux fois par semaine pendant 12 semaines	Professionnels de santé présentant un risque élevé d'infection par le SRAS-CoV-2 dans des hôpitaux des USA et du Manitoba Participants sollicités via réseaux sociaux. Auto-inclusion via internet Age médian 41 ans	494 HCQ 1x/sem 495 HCQ 2x/sem 494 PCB	Durée de survie sans Covid-19 confirmé (PCR+) ou probable (symptomatologie évocatrice et pas d'autre étiologie), l'essai ayant été conduit à un moment où la PCR n'était pas toujours accessible	incidence de Covid-19 HCQ 1x/sem : 0,27 par personne-année HCQ 2x/sem : 0,28 par personne-année PCB : 0,38 par personne-année; soit : - HR 0,72 (95% IC [0,44 à 1,16] ; P=0,18) pour HCQ 1x/sem vs PCB - HR 0,74 ([0,46 à 1,19] ; P=0,22) pour HCQ 2x/sem vs PCB. Analyse restreinte aux professionnels avec 100 % d'observance : - PCB 8,5 % (28/331) - HCQ 1x/sem 5,7 % (20/351) (HR = 0,66 [0,37 - 1,17]; P = 0,16) - HCQ 2x/sem 5,7 % (18/316) (HR = 0,68, [0,37 - 1,22]; p = 0,19)	Concentrations sanguines médianes d'HCQ dosées chez 180 participants : - HCQ 1x/sem 98 ng/mL (IQR, 82-120) - HCQ 2x/sem 200 ng/mL (IQR, 159-258). Pas différentes entre les participants ayant développé une maladie compatible avec Covid-19 (154 ng/mL(159-258)) et les participants sans Covid-19 (133 ng/mL (93-108) ; P=0,08). Pas d'utilisation d'HCQ clandestine dans le groupe placebo, contrôlé sur 10 % des participants aléatoirement. Fréquence des EI - HCQ 1x/sem 31 % - HCQ 2x/sem 36 % - PCB 21 % (p<0,001)	Intermédiaire	
Abella Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers doi:10.1001/jamainternmed.2020.6319	Essai randomisé en double aveugle contre placebo HCQ 600 mg/j pendant 8 semaines	Professionnels de santé présentant un risque élevé d'infection par le SRAS-CoV-2 dans 2 hôpitaux des USA PCR négative à l'inclusion Age médian 33 ans	64 HCQ 61 PCB Prévu 200 dans chaque bras	Nombre de cas de Covid-19 - HCQ 4/64, 6,3% - PCB 4/61, 6,6% Fréquence des EI - HCQ 45 % - PCB 16 % (p=0,04)	Nombre de cas de Covid-19 : - HCQ 4/64, 6,3% - PCB 4/61, 6,6% Fréquence des EI - HCQ 45 % - PCB 16 % (p=0,04)	Etude interrompue pour futilité à l'issue d'une analyse intermédiaire programmée Défaut de puissance	Intermédiaire	

PROPHYLAXIE POST EXPOSITION							
1er auteur Titre DOI	Design et schéma d'administration d'HCQ	Population étudiée	Groupes comparés et nombre de sujets	Critère de jugement principal	Principaux résultats	Commentaires	Gradation groupe bibliographie
Boulware A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638	Essai randomisé en double aveugle contre placebo HCQ 800 mg à l'inclusion puis 600 mg 6-8 h après, puis 600 mg/j durant 4 jours placebo : zinc ou vitamine C	Contacts professionnels ou domestiques. Exposition datant de moins de 4 jours. Participants sollicités via réseaux sociaux. Auto-inclusion via internet Age médian 40 ans	414 HCQ 407 PCB	Incidence Covid-19 durant 14 jours chez les personnes asymptomatiques à l'inclusion, avec cas confirmé par PCR ou probable si absence de test ; échelle diagnostique de 4 niveaux de gravité (pas de symptôme, maladie ambulatoire, hospitalisation, USI ou décès)	Incidence COVID HCQ 49/414 11,8% PCB 58/407 14,3% Δ -2,4 points de % (-7,0 à 2,2); p = 0,35 El plus fréquents avec HCQ qu'avec PCB (40,1 % vs 16,8 %), essentiellement digestifs ; pas d'EIG, pas de troubles du rythme	Analyse intermédiaire le 22 avril puis le 6 mai et arrêt de l'étude pour futilité	Intermédiaire
Mitja A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention of Covid-19 Transmission and Disease (Medrxiv) https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157651	Essai randomisé ouvert en grappe HCQ (J1 800mg, J2-J7 400 mg/j)	Sujets contacts de cas PCR+ repérés via un registre de surveillance. Sujets vus à domicile ou lieu de travail à J1 pour PCR et charge virale, suivis par téléphone à J3 et J7, vus le jour même si symptômes, examen pour tous à J14 (PCR, test rapide IgG et IgM). Age moyen 49 ans	1 116 HCQ 1 198 pas de trt	Survenue d'un cas confirmé Covid19 avec au moins un symptôme clinique et positivité PCR dans les 14 jours suivant la randomisation	A partir de 754 cas index, 672 cas sélectionnés pour identifier 4 199 contacts, dont 1 874 sont exclus (537 pour symptôme). Critère principal HCQ 5,7% pas de trt 6,2 % RR 0,89 [IC 95 % 0,54-1,46]. El plus fréquents avec HCQ que sans trt (51,6% vs 5,9 %) mais aucun EIG lié au trt	Pas d'effet de l'administration précoce d'HCQ	Intermédiaire

Abréviations utilisés dans les tableaux

HCQ : hydroxychloroquine

PCB : placebo

SOC : "Standard of care" (traitement symptomatique recommandé)

CV : charge virale

miITT : analyse en intention de traiter modifiée

DSMB : data safety monitoring board (comité indépendant de surveillance de l'essai)

VM : ventilation mécanique

VS : ventilation spontanée

VNI : ventilation non invasive

O2 HD : oxygénothérapie à haut débit.

1.1.3 Données de pharmacovigilance sur l'HCQ seule ou en association avec l'azithromycine.

Les données de pharmacovigilance proviennent des CRPV de Dijon (Aurélie Grandvillemain) et de Nice (Milou Drici).

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'HCQ. 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.

Depuis les données publiées de pharmacovigilance du 26 mai 2020), 422 cas supplémentaires ont été inclus dans l'enquête de pharmacovigilance du CRPV de Dijon au 02 novembre 2020, dont 117 cas imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du Covid-19. Parmi ces 117 cas, figurent 46 cas supplémentaires imputés à l'hydroxychloroquine (HCQ), dont 52 % en association avec l'azithromycine. A noter que 6 cas concernent une prescription d'HCQ réalisée entre juin et octobre. Les effets indésirables rapportés sont toujours majoritairement cardiaques (23 cas supplémentaires), cutanés (12 cas supplémentaires), digestifs (8 cas supplémentaires) et hépatiques (6 cas supplémentaires).

A ce jour, le profil des effets indésirables rapportés avec l'HCQ (275 cas au total) est inchangé avec principalement des effets cardiaques (63 %), hépatiques (12 %), digestifs (9 %), cutanés (8 %) et hématologiques (4 %). Parmi ces effets indésirables, 7 % étaient consécutif d'un mésusage en ambulatoire.

Depuis le 27 mars 2020 et jusqu'au 3 novembre 2020, le CRPV de Nice a analysé 206 effets indésirables cardiaques relatifs aux traitements de la Covid-19 dont 180 notifiés graves (87 %). Parmi ces notifications, 175 concernent l'HCQ et comprennent 4 morts soudaines ou inexplicées, 5 arrêts cardiaques dont 4 ayant bénéficié d'un choc électrique externe (CEE), 13 troubles du rythme ventriculaire objectivés ou de symptomatologie évocatrice du fait (6 cas de tachycardie ventriculaire, 7 cas d'extrasystoles ventriculaires préoccupantes), 4 cas de troubles de la conduction, 18 bradycardies, 6 cas de troubles du rythme supraventriculaire, 118 cas de prolongation de la durée de l'intervalle QTc à l'ECG dont $60 \text{ QTc} > 500 \text{ ms}$ (51 %) et 19 prolongations $> 60 \text{ ms}$ (16 %) par rapport à l'ECG de base, ceci étant préoccupant) et 7 cas faisant état de troubles cardiaques divers (2 cas d'insuffisance cardiaque et 5 autres effets cardiaques n'entrant pas dans ces catégories (douleur thoracique, sensation de malaise, tachycardie sinusale)).

Les rapports détaillés du CRPV de Dijon (ensemble des effets indésirables) et de Nice (effets indésirables cardiovasculaires) sont accessibles 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)

1.2 Remdésivir

1.2.1 Rappel sur le médicament

Le remdésivir (GS-5734), dérivé monophosphate d'un analogue nucléotidique de l'adénine, est une prodrogue métabolisée sous forme active en nucléoside triphosphaté (remdésivir triphosphate, analogue de l'adénosine triphosphate).

Elle s'incorpore dans l'ARN par une ARN polymérase ARN-dépendante de SARS-CoV2, modifiant ainsi la terminaison de l'ARN viral au moment de la réPLICATION.

1.2.2 Données précliniques pharmacologiques et virologiques

Activité sur les virus autres que SARS-CoV-2

Il s'agit d'une molécule développée préalablement dans le cadre de l'infection à virus Ebola (essai parapluie PALM NCT03719586 publié en 2019 [64]).

Elle montre une activité antivirale *in vitro* contre un large spectre de virus, incluant le virus Ebola (EC50) estimée chez des souches virales exprimant des protéines fluorescentes de type RFP, GFP ou Renilla luciferase dans un intervalle entre 0,03 et 0,66 µM selon la souche virale) [65], SARS-CoV (EC50 0,074 ± 0,023 µM, CC50 > 10 µM), MERS-CoV (EC50 0,069 ± 0,036 µM, CC50 > 10 µM) [66].

L'inhibition de la réPLICATION virale de SARS-CoV et MERS-CoV a été étudiée dans de multiples systèmes cellulaires *in vitro*, dont des cultures cellulaires de cellules épithéliales pulmonaires, avec des valeurs d'IC50 inférieures au µM sans cytotoxicité cellulaire manifeste (IC50 0,025 µM, CC50 > 10 µM pour le MERS-CoV), et des modèles complexes de cultures de cellules épithéliales des voies respiratoires (IC50 de 0,069 µM pour le SARS-CoV et IC50 de 0,074 µM pour le MERS-CoV, CC50 > 10µM) [67].

Warren et al. ont montré que dans le modèle macaque rhésus, une administration IV quotidienne de 10 mg/kg pendant 12 jours permettait d'obtenir un taux de forme active sanguine satisfaisant (10µM). Dans un modèle expérimental d'infection par virus Ebola de macaques rhésus, un tel traitement par remdésivir permettait la diminution drastique de la réPLICATION virale, l'amélioration clinique et réduisait significativement la létalité de la maladie Ebola, ce, même lorsque le traitement était initié dans les 3 jours suivant l'exposition au virus Ebola, alors que de l'ARN viral systémique était détectable [68].

Des données documentant une efficacité *in vivo* sur SARS-CoV dans des modèles murins et sur MERS-CoV sur modèle macaque l'ont repositionné dans les thérapeutiques potentielles de l'infection à SARS-CoV-2.

Dans un modèle animal expérimental murin d'infection à SARS-CoV, l'administration prophylactique (à la dose de 50 mg/kg par jour en 1 ou 2 injections, initié 1 jour avant inoculation) ou thérapeutique précoce (initié 1 jour après inoculation) de remdésivir a réduit de façon significative la charge virale pulmonaire à J2 et J5, amélioré les signes cliniques de la maladie (anorexie, évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)), ainsi que la fonction respiratoire par comparaison à l'évolution observée chez des animaux contrôles recevant le soluté sans principe actif [67]. Le traitement était poursuivi jusqu'au sacrifice des animaux à J6. L'initiation plus tardive du traitement (2 jours après inoculation) diminuait significativement la charge virale pulmonaire sans amélioration de la sévérité clinique toutefois. Il s'agissait de souris délétées pour le gène

ces1c, permettant de diminuer l'expression d'une estérase responsable d'une stabilité plasmatique médiocre du remdésivir chez la souris.

Une étude similaire dans le cadre de l'infection à MERS-CoV a été conduite sur souris transgéniques exprimant un récepteur humanisé au MERS-CoV et délétees pour le gène ces1c. L'administration prophylactique sous-cutanée de 25 mg/kg 2 fois par jour de remdésivir, 1 jour avant inoculation virale, et poursuivi jusqu'à J6, diminuait significativement l'anorexie, la létalité, et la charge virale pulmonaire à J6. Les mêmes résultats étaient observés en thérapeutique précoce initiée 1 jour après inoculation, avec des résultats dépendant de la charge virale d'inoculation initiale [69]. En outre, les résultats du remdésivir, comparés à ceux du lopinavir/ritonavir avec ou sans interféron β , étaient supérieurs en termes de diminution de la charge virale et d'amélioration des symptômes.

De plus, dans une étude réalisée chez des primates non humains, l'administration de remdésivir à la dose quotidienne de 5 mg/kg pendant 6 jours débutée 24h avant ou 48h après l'inoculation de MERS-CoV à des macaques rhésus réduisait les signes cliniques respiratoires et les lésions radiologiques en comparaison aux animaux traités par le soluté non actif [70].

Activité sur le SARS-CoV-2

Dans le contexte du Covid-19, le remdésivir a été étudié en repositionnement thérapeutique.

L'activité antivirale sur le SARS-CoV2 *in vitro* a été évaluée sur cellules Vero E6, mesurant une EC50 de 0,77 μ M pour une CC50 > 100 μ M, avec un index de sélectivité > 129,87. L'évaluation de l'EC90, à 1,76 μ M sur cellules Vero E6, suggère que la concentration efficace est quasi atteinte chez les primates non humains [47]. Comme le montre l'expression de protéine NP évaluée par Western Blot dans le surnageant de cellules Vero E6 infectées par SARS-CoV-2 (similaire aux cellules traitées par DMSO pour les cellules traitées par remdésivir de 1h avant infection virale à 2h après l'infection virale ; inférieure aux cellules traitées par DMSO pour les cellules traitées par remdésivir de 2h après l'infection virale à la fin de l'expérience, et pour les cellules traitées par remdésivir pendant tout le temps de l'expérience), elle agirait après l'entrée du virus dans la cellule, concordant avec un mécanisme d'action d'analogue nucléotidique.

Dans un modèle animal expérimental macaque d'infection à SARS-CoV-2, le traitement par remdésivir ($n=6$, 10 mg/kg le premier jour puis 5 mg/kg par jour) initié 12h après inoculation virale permettait d'améliorer un score clinique, de réduire les lésions pulmonaires radiologiques et de diminuer la charge virale sur LBA à 12h de l'initiation du traitement (sans différence significative toutefois à J3 et J7), le tout confirmé sur les analyses autopsiques réalisées au sacrifice des animaux à J7, en comparaison avec des animaux traités par placebo ($n=6$) [71].

Le choix des posologies de remdésivir repose sur les résultats des données pré-cliniques, obtenues dans des modèles expérimentaux animaux (notamment macaque). Le choix initial de la dose de 5 mg/kg lors des études pré-cliniques pharmacocinétiques et d'efficacité chez le singe macaque rhésus repose sur une extrapolation de dose supposée équivalente aux 100 mg utilisés chez l'homme lors des essais cliniques dans le cadre de la maladie Ebola [70].

Concernant les données toxicologiques chez l'animal :

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) stipule qu'aucune donnée n'est disponible sur l'effet du remdésivir sur la fertilité humaine. Chez les rats mâles, le traitement par remdésivir n'a produit aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité. Chez les rates, cependant, une altération de la fertilité (diminution du nombre de corps lutéaux

et du nombre de sites d'implantation et des embryons viables) a été observée à dose toxique (10 mg/kg/jour) 14 jours avant l'accouplement et pendant la conception, observation dont la pertinence pour les humains n'est pas connue.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure à une toxicité sur la reproduction. De même, les études réalisées chez l'animal ne permettent pas de prévoir les effets secondaires chez un enfant exposé *in utero* au remdésivir.

Le RCP stipule précise qu'aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène du remdésivir.

Il précise cependant que le remdésivir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micronoyau de rat.

1.2.3 Analyse des données disponibles

a) **Résultats des premières études cliniques décrits et analysés dans l'avis du HCSP relatif à la répartition des doses de remdésivir pour les patients atteints de Covid-19 [20](avis du 15 mai, révisé le 31 mai, validé le 25 juin 2020) et dans le rapport du HCSP relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [11].**

b) Depuis, les résultats de plusieurs études ont été publiés :

- L'analyse finale de l'essai NIH/NIAID ACTT-11[72]

Description de l'essai :

L'essai, randomisé, multicentrique, international, en double aveugle, a évalué l'efficacité clinique et la sécurité d'emploi du remdésivir, administré par perfusion intraveineuse à la posologie de 200 mg/jour à J1 puis 100 mg/jour pendant l'hospitalisation et au maximum pendant 10 jours au total, *versus* placebo, chez des patients adultes hospitalisés pour Covid-19 avec signes d'infection des voies respiratoires basses.

La randomisation 1 :1, centralisée, était stratifiée selon le site investigateur et la gravité du Covid-19 à l'inclusion, classée en deux groupes (formes graves définies par une fréquence respiratoire $\geq 24/\text{min}$, ou une SpO₂ $\leq 94\%$ en air ambiant, ou une oxygéno-requérance, ou une assistance ventilatoire invasive ou non invasive ; formes de gravité modérée/moyenne, définies par une SpO₂ $> 94\%$, et une fréquence respiratoire $< 24/\text{min}$).

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement « standard of care » (SOC) concomitant ; les traitements concomitants à effet attendu sur le Covid-19 étaient possibles avant randomisation ou pendant l'étude en cas de protocole autorisé par l'hôpital investigateur. Le placebo pouvait être et a été remplacé par sérum salé dans certains centres investigateurs n'y ayant pas accès.

La levée d'insu a été autorisée fin avril 2020, après les résultats de l'analyse intermédiaire, avec possibilité de switch vers un traitement par remdésivir pour les patients du groupe placebo en cours de suivi.

Le critère de jugement principal, initialement fixé à 15 jours puis changé à 29 jours (après l'inclusion de 72 patients), était le délai de « rétablissement » clinique évalué par une mesure quotidienne de l'état clinique selon une échelle à 8 catégories ordinaires (de 1 = sortie d'hospitalisation sans limitation de l'activité physique à 8 = décès) et défini par le passage à la catégorie 1 (sortie d'hospitalisation sans limitation d'activité), 2 (sortie d'hospitalisation avec oxygénothérapie à domicile ou limitation d'activité) ou 3 (hospitalisation sans oxygéno-requérance ni besoins de soins médicaux, c'est à dire prolongation

d'hospitalisation justifiée pour raisons non médicales ou par mesure de prévention).

Les critères de jugement secondaires étaient le statut clinique à J15 ; le délai d'amélioration clinique, défini par la progression de 1 ou 2 catégories ordinaires; le statut clinique à J3, J5, J8, J11, J15, J22, J29 ; le changement moyen de catégorie entre J1 et ces mêmes dates ; la durée d'hospitalisation ou le délai d'atteinte d'un score National Early Warning (NEW) ≤ 2 , maintenu 24 heures ; le changement de score NEW entre J1 et les dates citées ci-dessus ; le nombre de jours avec oxygénothérapie, avec ventilation non invasive ou à haut débit, avec ventilation invasive ou ECMO, jusqu'à J29 ; l'incidence et la durée d'un nouveau recours à assistance ventilatoire ; le nombre de jours d'hospitalisation ; la mortalité à J14 et J28.

Les critères secondaires de sécurité d'emploi incluaient les effets indésirables (EI) de grade 3 et 4 et les EI graves, les interruptions et les arrêts des perfusions.

L'analyse a porté sur 9 sous-groupes de patients et une analyse post-hoc a été effectuée pour évaluer les interactions entre efficacité et score ordinal à l'inclusion, utilisé à tort comme une variable continue.

Résultats :

Les résultats portent sur 1 114 patients, dont 1 062 randomisés, âgés en moyenne de 59 ans, 541 dans le groupe remdésivir et 521 dans le groupe placebo ; la majorité (85 %) était atteinte de forme grave de Covid-19 (la définition de forme grave étant très large allant de SpO₂ $\leq 94\%$ à la ventilation mécanique et à l'ECMO), et un quart sous ventilation mécanique invasive ; 80 % avaient au moins une comorbidité, 54 % deux comorbidités ; la durée médiane de symptômes avant inclusion était de 9 jours ; 36 % des participants ont reçu de l'hydroxychloroquine et 23 % des corticoïdes en association avec le traitement de l'étude, sans différence significative entre les deux groupes de randomisation.

Le délai médian de « rétablissement » clinique était de 10 jours dans le groupe remdésivir et 15 jours dans le groupe contrôle (RR : 1,29, IC95 % 1,12 à 1,49, $p < 0,001$), similaire dans le sous-groupe des patients avec forme grave de Covid-19 (RR : 1,31, IC95 % 1,12 à 1,52), significatif seulement pour les patients au score 5 de gravité à l'inclusion, c'est-à-dire avec oxygénothérapie ; le délai médian de « rétablissement » était 12 jours versus 19 jours chez les 903 patients avec Covid-19 grave; de 5 jours versus 7 jours chez les 159 patients avec Covid-19 de gravité modérée; et sans différence significative entre les deux groupes de randomisation chez les 285 patients sous ventilation mécanique invasive. Cet effet bénéfique global à J15 était significatif pour les patients traités dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes de Covid-19. La mortalité était significativement différente à J15: 6,7 % dans le groupe remdésivir versus 11,9 % dans le groupe placebo (HR : 0,55, IC95 % 0,36 à 0,86), avec un effet dominé par les patients avec score de gravité 5 à l'inclusion dans l'analyse d'interaction, mais non significativement différente à J29 (11,4 % vs 15,2 %, HR 0,73, IC95 % 0,52-1,03, $p = 0,07$).

Au total, cet essai randomisé en insu suggère un bénéfice apporté par le remdésivir dans les formes cliniques de Covid-19 de gravité modérée, nécessitant une oxygénothérapie simple, traitées dans les 10 jours suivant le début des symptômes avec un délai de « rétablissement » clinique moindre de 5 jours et une mortalité moindre à J15. Ce bénéfice est observé précocement dans les 15 jours suivant le début du traitement et la mortalité n'est pas significativement différente à J29. Il n'est pas observé chez les patients atteints de forme plus grave de Covid-19, mais il est difficile de conclure du fait du manque de puissance pour l'analyse de ces sous-groupes.

Limites de l'étude

Plusieurs points méthodologiques limitent la valeur de ces résultats : le traitement du score de gravité comme une variable continue pour l'analyse d'interaction ; la multiplication des analyses secondaires sans ajustement du risque alpha ; les différences de procédures (placebo ou sérum salé, rendant l'insu improbable, les modalités du suivi, à domicile ou par téléphone, selon les sites investigateurs) ; le changement des critères d'inclusion au cours de l'étude ; l'échelle de jugement du critère de jugement principal, non validée consensuellement et comportant deux catégories dont la différence paraît subjective et de pertinence clinique discutable; la définition du succès par un critère précoce de changement de catégorie et non par un critère clinique dans un délai déterminé et fixe après le diagnostic ou le début du traitement ; le changement du critère de jugement principal après l'inclusion de 72 patients ; par ailleurs, la description précise des caractéristiques et la comparaison des patients par sous-groupes de gravité ne sont pas fournies ; les courbes de survie comparent des sous-groupes différents des critères de stratification de la randomisation ; elles ne peuvent être interprétées car elle ne sont pas ajustées sur les caractéristiques des patients traités et non traités. Enfin, la publication ne fournit aucune donnée virologique.

- Olender et al.[73], rapportent une comparaison rétrospective des résultats de 2 études multicentriques (un essai randomisé et une étude de cohorte) menées chez des patients avec forme grave de Covid-19, avec les mêmes critères d'inclusion (Covid-19 confirmé par PCR, hospitalisés, avec atteinte pulmonaire et SpO₂ ≤ 94 % en air ambiant ou oxygénothérapie) : l'essai comparait l'efficacité de deux durées de traitement par remdésivir à posologie usuelle, 5 jours versus 10 jours (312 patients) [38] et une cohorte rétrospective de patients traités par SOC (818 patients), issue d'une cohorte longitudinale et spécifiquement conçue pour essayer de pallier les limites de l'essai (cf. plus haut). Le critère principal d'évaluation était le statut clinique à J14 sur une échelle ordinaire de 7 points, dans l'étude Goldman [38] et dans l'étude Olender [73].

Résultats :

Les auteurs rapportent une mortalité pondérée à J14 de 7,6 % dans le groupe remdésivir versus 12,5 % dans le groupe SOC, et un taux de guérison de 74,4 % dans le groupe remdésivir versus 59,0 % dans le groupe SOC (OR ajusté= 2,03 [1,34-3,08], p <0,001) [73].

Limites de l'étude :

Cette étude inclut l'essai randomisé de Goldman, qui comportait de nombreuses violations de protocole et des imprécisions dans les résultats publiés.

L'essai randomisé initial, de niveau de preuve faible, n'étant pas en faveur d'un bénéfice apporté par le remdésivir, les auteurs ont comparé les données des patients traités par remdésivir à ceux colligés dans une cohorte de patients avec Covid-19 grave. Ils ont exclu (*a priori*) les patients traités en Italie, du fait d'une mortalité trop élevée d'une part et de l'absence de patients italiens dans la cohorte d'autre part. On note aussi que les patients de la cohorte ayant des critères d'inclusion différents de ceux de l'essai ont été exclus *a posteriori*. Cette nouvelle étude observationnelle s'est appuyée sur des scores de propension et des analyses de sensibilité de confirmation. La pondération exclut un grand nombre de patients. Certaines variables auraient dû être traitées comme des variables continues (par exemple, l'âge en 3 classes).

Il s'agit d'un protocole de rattrapage, avec des populations différentes dans des pays et hôpitaux différents et des prises en charge différentes. L'utilisation de méthodes statistiques pour améliorer la comparabilité ne permet pas de prendre

en compte ces différences, d'autant plus que l'ajustement n'a pas pu être le même avec et sans hydroxychloroquine.

Au total, cette analyse comparative observationnelle pourrait suggérer que le remdésivir est associé à une mortalité significativement plus faible et à un taux de « rétablissement » clinique plus élevé à J14 que le traitement standard chez les patients atteints de Covid-19 grave (avec une définition très large des formes graves de la maladie, allant d'une SpO₂ < 94 % à la ventilation invasive et l'ECMO) mais la comparabilité des groupes n'est pas acceptable. Malgré les méthodes statistiques adaptées, les différences résiduelles entre les deux groupes ne permettent pas d'obtenir des résultats interprétables et donc ne permettent pas de conclure à un intérêt démontré du remdésivir en traitement des formes graves de Covid-19 [73].

- Un essai randomisé évaluant l'efficacité clinique à J11 de deux durées de traitement par remdésivir (5 jours et 10 jours) et celle du traitement standard (SOC) chez des patients avec forme modérée de Covid-19 [74].

L'étude, ouverte, multicentrique, internationale, randomisée 1 :1, a inclus, dans 105 hôpitaux, des patients âgés d'au moins 12 ans hospitalisés avec pneumonie de gravité modérée (SpO₂ > 94 % en air ambiant) liée au Covid-19, confirmé par PCR dans les 4 jours suivant la randomisation (effectuée par blocs de 6). 396 ont reçu un traitement par remdésivir à la dose de 200 mg/j à J1, puis 100 mg/jour pendant 5 jours au total (n= 197) ou pendant 10 jours au total (n= 199), et 200 patients ont reçu le traitement standard [standard of care : (SOC)] recommandé, mais variant selon les pays.

Le critère de jugement principal initial, défini initialement comme la proportion de patients sortis d'hospitalisation à J14, a été modifié pour le statut clinique à J11, évalué sur une échelle ordinaire de 7 points allant du décès (catégorie 1) à la sortie de l'hôpital (catégorie 7), sachant que la sortie et l'arrêt du traitement étaient autorisés avant J11 en cas d'amélioration clinique.

Les critères de jugement secondaires étaient la proportion de patients avec événements indésirables et, de façon décrite comme exploratoire, le délai de rétablissement et d'amélioration cliniques, à J5, 7 et 11, la durée d'hospitalisation, le délai de mise en œuvre des différents types d'assistance ventilatoire, et la mortalité de toutes causes confondues. Une PCR SARS-CoV-2 était réalisée à J5 et J10.

596 patients ont été randomisés dont 584 avec Covid-19 confirmé par PCR ont commencé le traitement de l'essai, en médiane 8 à 9 jours après les premiers symptômes de la maladie et 91 % l'ont terminé. La durée médiane du traitement par remdésivir était de 5 jours chez les patients du groupe « remdésivir 5 jours », et de 6 jours chez ceux du groupe « remdésivir 10 jours ». Ces patients, âgés en médiane de 57 ans (IQ 46-66), avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire, d'hypertension artérielle, ou de diabète dans respectivement 56 %, 42 %, 40 % des cas.

A J11, le statut clinique des patients du groupe « remdésivir 5 jours » était significativement meilleur que celui de ceux recevant le SOC (RC, 1,65 ; 95 % IC, 1,09-2,48 ; P = 0,02), mais n'était pas différent du statut clinique des patients du groupe « remdésivir 10 jours » (P = 0,18 Wilcoxon).

A J28, 9 patients étaient décédés : 2 (1 %) dans le groupe « remdésivir 5 jours », 3 (2 %) dans le groupe « remdésivir 10 jours » et 4 (2 %) dans le groupe SOC.

Les effets indésirables à type de nausées (10 % versus 3 %), hypokaliémie (6 % versus 2 %), et céphalées (5 % vs 3 %) étaient plus fréquents chez les patients traités par remdésivir, principalement ceux du groupe « remdésivir 10 jours » que chez ceux du groupe SOC. Aucun des critères secondaires étudiés ne différait entre les deux groupes. Les résultats des analyses post-hoc sont similaires. Les résultats virologiques sont annoncés comme non présentés dans la publication.

Au total, cet essai randomisé ouvert chez des patients avec Covid-19 de gravité modérée rapporte un meilleur statut clinique, évalué sur une échelle à 7 catégories, chez les patients traités par remdésivir pendant 5 jours que chez ceux traités par SOC.

Limites de l'étude :

L'effet observé a une faible pertinence clinique et aucun effet bénéfique n'est démontré si le traitement est administré pendant 10 jours. De plus, la validité des résultats rapportés est limitée par : (i) le changement de critère principal de jugement initialement prévu à 14 jours, pour 11 jours ; (ii) le fait que le dernier bilan pris en compte pour l'analyse a concerné les sujets transférés et non uniquement les sujets « rétablis » sortis ou non de l'hôpital ; (iii) le nombre de traitements associés correspondant à la diversité des SOC ; et (iv) surtout l'absence des données virologiques pourtant recueillies.

- Essai clinique Solidarity [58]

Description de l'essai :

L'effectif et le design de cet essai multicentrique international, adaptatif, randomisé, contrôlé, ouvert, à 5 bras ont justifié sa prise en compte pour cet avis malgré le fait que ses résultats ne sont à ce jour accessibles que par la mise en ligne par l'OMS de la version pre-print du manuscrit.

L'étude, menée dans 405 hôpitaux de 34 pays, a inclus 11 266 patients adultes hospitalisés pour Covid-19, oxygéno-requérants ou pas, sans contre-indication aux médicaments de l'essai, dont 2 750 traités par remdésivir, 954 par hydroxychloroquine, 1 411 par lopinavir/ritonavir, 651 par interféron bêta1a, et 4 088 par traitement standard SOC.

La posologie de remdésivir en perfusion intraveineuse était de 200 mg/jour à J1 puis 100 mg/jour les 9 jours suivants ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation. Le plan d'analyse prévu selon 2 stades de gravité du Covid-19 (avec ou sans ventilation, sans distinction selon le type de ventilation) comportait une analyse intermédiaire et en intention de traiter.

Le critère de jugement principal de cet essai sans insu est la mortalité globale à 28 jours ou avant la sortie d'hospitalisation.

Les deux critères de jugement secondaires étaient l'initiation d'une ventilation assistée et la durée d'hospitalisation.

D'autres critères de jugement secondaires sont rapportés comme prévus dans des études complémentaires programmées selon les pays et devant faire l'objet d'autres publications.

Résultats :

Les résultats, analysés en intention de traiter, concernent 11 266 participants, dont pour ce qui est de l'évaluation du remdésivir, 2 750 traités par remdésivir et 4 088 par le SOC. Ces patients (dont 81 % étaient âgés de moins de 70 ans, 25 % diabétiques et 8 % déjà ventilés à l'inclusion) ont été randomisés à J0 ou J1 dans 62 % des cas. Leur compliance aux traitements était de 94 à 95 % et un cross-over n'a été effectué que dans 2,6 % des cas. 1 253 décès étaient survenus avant J28 (11,8 %), associés à l'âge (20 % chez les patients âgés de 70 ans ou plus, 6 % chez ceux âgés de moins de 50 ans), et au recours à une ventilation assistée (39 % versus 10 % chez les patients n'ayant pas été ventilés). Le délai médian de survenue d'un décès était de 8 jours (IQR 4,14), identique au délai médian de sortie d'hospitalisation (IQR 5,13).

Aucun effet sur la mortalité n'a été mis en évidence, quel que soit le traitement de l'essai, y compris le remdésivir, avec pour ce médicament un RR à 0,95 (0,81-1,11, p=0,50 ; 301/2743 (12,9 %) versus 303/2708 (12,7 %) dans le groupe SOC). L'absence d'effet est aussi rapportée dans l'analyse effectuée selon les 3 sous-groupes d'âge et selon le besoin de ventilation à l'inclusion, ainsi que dans les différentes analyses de sensibilité. Une sous-analyse concernant les patients ventilés à l'inclusion dans l'essai (n= 254, traités par remdésivir, versus n=233) montre une tendance non significative à une augmentation de la mortalité (HR stratifié sur l'âge=1,20 [0,89-1,64] 43 % versus 38 %).

La publication comporte une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés, dont l'étude Solidarity, ayant évalué l'efficacité du remdésivir dans le traitement des patients atteints de Covid-19, sur le critère mortalité, qui montre un HR non significatif (0,91 [0,79-1,05]). Une analyse stratifiant les sous-groupes en fonction du critère ventilation ou pas à l'inclusion montre une possible diminution de la mortalité dans le sous-groupe non ventilé (« à risque le plus bas ») (RR : 0,8 [0,63 - 1,01]), mais aucune conclusion ne peut être tirée de ce constat car cette analyse par sous-groupes n'était prévue *a priori* dans aucune des études évaluées. Néanmoins ce bénéfice non significatif a justifié la poursuite du bras remdésivir afin de consolider les données.

Limites de l'étude :

Cet essai dont la force est constituée par son caractère randomisé, international, incluant des pays en développement, et l'effectif, conférant une puissance suffisante pour valider l'absence de bénéfice observé, comporte plusieurs limites : le format Medrixx actuel de présentation des résultats ; le recueil de données *a minima*, contrebalancé par sa rigueur, et le fait qu'il a permis de réduire le temps de recrutement et de randomisation ; la faiblesse du critère de définition des deux groupes de patients ventilés/non ventilés, source de possible variation selon les centres et au cours du temps ; l'absence de stratification de la randomisation sur ce critère d'une part, sur l'âge et le type de ventilation d'autre part ; enfin le grand nombre de médicaments inclus dans le traitement standard SOC, et ses possibles différences selon les centres.

Au total, ces résultats obtenus grâce à un vaste essai randomisé ouvert de niveau de gradation intermédiaire dans un contexte international ne confirment pas, tant pour les formes modérées que pour les formes graves, l'effet bénéfique du remdésivir à la posologie utilisée dans l'essai NIH/NIAID ACTT-11 [72].

Au total, le niveau de preuve de l'efficacité du remdésivir est jugée faible, car le critère principal d'évaluation est limité à des délais d'amélioration clinique, sans aucun effet décrit sur la mortalité, et sans aucune donnée virologique rendue disponible à ce jour.

Le stade clinique auquel ce traitement pourrait apporter un bénéfice est limité : patients hospitalisés avec Covid-19 de gravité modérée, avec oxygено-requérance équilibrée par une [oxy-génothérapie conventionnelle](#) [définition annexe 3], même à des débits élevés (masque à haute concentration jusque 15l/mn d'O₂ délivrée par canule nasale, lunettes simples, masque facial avec ou sans réservoir) pour une durée de 5 jours.

Il n'existe aucun rationnel en faveur d'une efficacité du traitement administré tardivement dans l'évolution de la maladie (après 10 jours) ; selon les études, la durée médiane des symptômes avant l'initiation du traitement par remdésivir varie entre 8 et 9 jours avec des intervalles interquartiles entre 6 et 12 jours, intervalles qui recoupent peu la phase virale de la maladie.

De plus, la prudence s'impose quant à l'interprétation des analyses non stratifiées *a priori* par le protocole d'une étude

1.2.4 Cadre réglementaire du remdésivir

Posologies :

Aucune étude de dose n'a été réalisée chez l'homme : le choix de la posologie de référence repose sur des études sur modèle animal et des études pharmacocinétiques chez l'homme.

L'indication thérapeutique concerne des patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg.

La posologie recommandée par le résumé des caractéristiques du produit, et retenue dans l'AMM conditionnelle validée par l'EMA, est de 200 mg le premier jour puis 100 mg les jours suivants en perfusion intraveineuse quotidienne, pour une durée préconisée de 5 à 10 jours (RCP, présentation de 5mg/mL, flacons de 100mg).

Les adaptations de la posologie recommandées figurent dans le RCP (cf. [annexe 4](#))

Cadre d'utilisation du remdésivir pour le traitement des patients atteints de Covid-19

- Aux USA

La FDA a octroyé le 1^{er} mai 2020 une autorisation d'utilisation (Emergency Use Authorization) du remdésivir pour le traitement des adultes et des enfants (à partir de 3,5 kg) hospitalisés ayant une infection sévère à SARS-CoV-2 suspectée ou confirmée. Elle a été confirmée par une autorisation permanente le 22/10/2020 et complétée parallèlement par une autorisation temporaire d'utilisation chez les enfants hospitalisés de moins de 12 ans ou pesant plus de 3,5 kg [75].

- En Europe

L'analyse intermédiaire de l'essai NIH/NIAID ACTT-11 [72] a été à la base de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle émise le 3 juillet 2020 par la Commission européenne chez les patients atteints d'une pneumonie liée au Covid-19 et oxygéno-requérants, après que l'EMA ait annoncé le 8 juin 2020 avoir débuté l'évaluation d'une demande d'AMM conditionnelle et que le CHMP ait rendu un avis favorable le 25 juin [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>.

L'Agence européenne du Médicament (European Medicines Agency, EMA) s'est prononcée pour l'autorisation de mise sur le marché.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>

Un contrat cadre de passation conjointe de marché a été signé par 36 pays (pays de l'Union Européenne, Norvège, Islande, Royaume Uni, Albanie, République de Macédoine du Nord, Monténégro, Serbie, Bosnie-Herzégovine et Kosovo) avec la société Gilead pour 500000 traitements.

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_20_1845

- En France

- L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte délivrée le 2 juillet 2020 par l'ANSM a été interrompue depuis l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 24 octobre 2020 contingentée sur stock d'état.
- Le laboratoire Gilead ayant retiré la demande d'inscription de la spécialité sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, suite à l'avis rendu par la Commission de la transparence en date du 16 septembre 2020 (cf. infra), la spécialité ne peut pas bénéficier d'une prise en charge au titre

du dispositif « post ATU », prévu à l'article L. 162-16-5-2 du code la sécurité sociale.

- Aussi, pour garantir l'accès des patients à ce traitement dans le contexte épidémique lié au Covid-19, les doses de remdésivir allouées par la Commission européenne, qui sont aujourd'hui stockées par Santé publique France (SpF), sont mises à disposition des prescripteurs hospitaliers à compter de la semaine 42, pour répondre à des besoins thérapeutiques non couverts par ailleurs.

Le recours à la spécialité est strictement réservé aux patients hospitalisés pour Covid-19 avec pneumonie nécessitant une oxygénothérapie conventionnelle [annexe 3] sur la base d'une posologie de 6 flacons par traitement, conformément à l'avis rendu le 16 septembre 2020 sur la spécialité par la Commission de la Transparence. Cet avis est accessible sur le lien suivant : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/veklury_16092020_avis_ct18745.pdf et résumé en annexe 5.

1.2.5 Données de pharmacovigilance

- Le résumé des caractéristiques du produit de l'AMM alerte en particulier sur :
 - Un risque d'hypersensibilité : des réactions liées à la perfusion et des réactions anaphylactiques ont été signalées pendant ou au décours de l'administration. Une surveillance est nécessaire et en cas de signes ou symptômes cliniquement significatifs le traitement doit être arrêté.
 - Un risque d'hépatotoxicité : des augmentations transitoires d'ALAT et/ou ASAT ont été rapportées dans les études cliniques y compris dans les études conduites chez le volontaire sain. Dans certains cas, étaient associées des élévations réversibles et d'intensité légère du temps de prothrombine, Une surveillance de la fonction hépatique est donc recommandée au cours du traitement et le remdésivir doit être arrêté chez les patients présentant un taux d'ALAT supérieur à 5 fois la normale ou en cas d'élévation d'ALAT s'accompagnant de signes ou de symptômes d'inflammation hépatique.
 - Un risque d'atteinte rénale. Le rein a en effet été identifié comme organe cible dans les études de toxicité à doses répétées chez l'animal (de type atteinte tubulaire) avec un impact clinique non déterminé à ce jour. Une surveillance de la fonction rénale est préconisée pendant le traitement. De plus, le remdésivir contient un excipient, la sulfobutyle éther beta-cyclodextrine de sodium, qui peut s'accumuler chez les patients ayant une insuffisance rénale. Aussi, le remdésivir ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire < 30mL/min. A noter que suite à la notification de plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë chez des patients traités par remdésivir, une analyse est actuellement en cours au niveau européen pour caractériser le risque chez l'Homme et déterminer si des mesures additionnelles d'encadrement et de surveillance sont nécessaires. (cf. lien suivant : <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-september-1-october-2020>)

- Le rapport détaillé du CRPV de Dijon en charge du suivi national de pharmacovigilance global sur les médicaments dans le contexte de la maladie Covid-19, intégrant des données de la base nationale de pharmacovigilance sur remdésivir, est accessible 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)

a) Effets de surdosage

A notre connaissance, il n'existe pas d'informations disponibles sur les effets d'un surdosage en remdésivir. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu disponible, par conséquent, le traitement d'un tel surdosage consiste à administrer des mesures générales de soutien comprenant la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

b) Interactions (selon le RCP) :

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée avec le remdésivir. Le risque global d'interactions n'est actuellement pas connu ; les patients doivent donc rester sous étroite surveillance pendant la durée d'administration du médicament.

- La co-administration avec de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine est déconseillée en raison d'un risque de diminution de l'activité antivirale (effet antagoniste sur l'activation métabolique intracellulaire et l'activité antivirale selon des données *in vitro*).
- En termes pharmacologiques, le remdésivir est, *in vitro*, un substrat des estérasées dans le plasma et les tissus, des cytochromes CYP2C8, CYP2D6 et CYP3A4, et des transporteurs transmembranaires de type OATP1B1 et glycoprotéines P.
- Son interaction avec les inhibiteurs/inducteurs des estérasées ou des cytochromes CYP2C8, CYP2D6 et CYP3A4 n'a pas été étudiée.
- L'utilisation d'inhibiteurs puissants, qui pourraient augmenter l'exposition au remdésivir ou d'inducteurs puissants (tels que la rifampicine), qui pourraient diminuer ses concentrations plasmatiques, n'est pas recommandée.
- La dexaméthasone, inducteur modéré du CYP3A et de glycoprotéines P (dose-dépendante, survenant après plusieurs doses) et le remdésivir (inhibiteur du CYP3A4) ont probablement peu d'effets significatifs l'un sur l'autre (coefficient d'extraction hépatique modéré à élevé et administration de courte durée dans le traitement des patients atteints de Covid-19 pour la dexaméthasone, clairance rapide après une administration I.V. pour le remdésivir).
- *In vitro*, le remdésivir est un inhibiteur de CYP3A4, OATP1B1 et OATP1B3. La pertinence clinique de ces interactions n'a pas été établie. Il peut augmenter transitoirement les concentrations plasmatiques des substrats de CYP3A ou d'OATP 1B1/1B3. En l'absence de donnée disponible, l'administration de tels traitements est conseillée au moins 2 heures après celle du remdésivir. Le remdésivir est inducteur du CYP1A2 et potentiellement du CYP3A *in vitro*. Son administration concomitante avec des substrats de CYP1A2 ou CYP3A4 à marge thérapeutique étroite peut entraîner une perte de leur efficacité.

1.3 Tocilizumab

1.3.1 Rappel sur le médicament

Les formes les plus sévères d'infection par le SARS-CoV-2 sont accompagnées d'une « tempête cytokinique » avec en particulier des concentrations sériques élevées d'interleukine 6 [76]. Le tocilizumab est indiqué dans le traitement des syndromes sévères de libération de cytokines induits par les lymphocytes CAR-T et pourrait dans ce contexte présenter une alternative thérapeutique intéressante aux antiviraux classiques dans le Covid-19.

L'expression et la production de cytokines pro-inflammatoire est particulièrement fréquente dans les formes graves de pneumonies à Sars-CoV-2. Dans ce contexte, l'utilisation d'IL-6 récepteur antagoniste (IL-6 RA), en particulier le Tocilizumab, a été testé dans les formes graves de pneumonies à SARS-CoV-2.

1.3.2 Analyse des publications depuis le rapport du 23 juillet 2020

Essais randomisés : de qualité correcte et conclusive

Cinq essais randomisés contrôlés ont été rapportés en septembre et octobre 2020, 2 réalisés en ouvert et 3 en double aveugle.

Hermine et al. [77] rapportait un essai randomisé multicentrique français ouvert dans le cadre de l'essai adaptatif CORIMMUNO. Les traitements ont été fournis aux centres par la firme Roche qui n'a eu aucun rôle dans l'étude. Au total 130 patients oxygénorequérants à plus de 3L/min mais ne nécessitant ni passage en réanimation, ni oxygénothérapie haut débit, ni ventilation (invasive ou non invasive) ont été inclus. La prise en charge standard comportait systématiquement une corticothérapie. Le critère de jugement principal, composite, était le recours à la ventilation et le décès à J14. L'échec était défini par le décès, la nécessité d'oxygénéation à haut débit, de ventilation mécanique non invasive ou invasive. A J14, 17 % des patients ayant bénéficié de tocilizumab, étaient sous ventilation mécanique ou décédés contre 27 % dans le bras prise en charge standard (HR : 0,58 ; Intervalle de Crédibilité : 0,30 à 1,09).

Salvarani et al. [78] rapportaient les résultats d'un essai randomisé ouvert italien arrêté prématurément en avril par défaut d'inclusion. Les traitements ont été fournis aux centres par Roche sans aucun rôle de cette firme dans l'étude. 126 patients avec un rapport PaO₂/FiO₂ (PF ratio) entre 200 et 300 et avec une inflammation (définie par une fièvre et/ou une CRP élevée) ont été inclus. Le critère de jugement principal, composite, évalué à J14 regroupait le décès, la ventilation invasive ou le PF ratio < 150 ou le passage en réanimation. Le critère principal était retrouvé chez 28 % des patients dans le groupe tocilizumab vs 27 % dans le bras standard (HR= 1,05, p=0,84). La mortalité à J30 était de 3,3 % (tocilizumab) vs 1,6 % (contrôle, non significatif).

L'essai EMPACTA [79] – international, randomisé 2:1, en double insu a comparé l'administration de 8mg/kg de tocilizumab une fois à un placebo. 377 patients avec une SaO₂ inférieure à 94 % ont été inclus. Les patients en ventilation non invasive (CPAP BiPAP) et ventilation invasive étaient exclus. Un quart des patients inclus étaient cependant en réanimation ou sous oxygénothérapie à haut débit. La proportion de patients décédés ou nécessitant la ventilation mécanique invasive (critère principal composite) était de 12,0 % (8,5 % à 16,9 %) dans le groupe tocilizumab et de 19,3 % (13,3 % à 27,4 %) dans le groupe prise en charge standard (log-rank P=0,036); HR 0,56 [0,33 à 0,97]. Le tocilizumab réduisait le délai de survenue de l'échec clinique défini par le décès, ventilation mécanique, admission en USI, ou aggravation de 2 niveaux du score en 7 niveaux pour les patients déjà admis dans l'USI à l'inclusion) (HR 0,55 [95 % CI, 0,33 à 0,93]) mais n'avait pas d'effet sur la mortalité à J28, 10,4 % dans le groupe tocilizumab vs 8,6 % dans le groupe placebo. Le tocilizumab n'a pas entraîné plus d'effets indésirables graves. L'interprétation des résultats est difficile compte tenu (i) d'une analyse sans différencier les décès (critère robuste) et la mise sous ventilation (critère mal défini, potentiellement subjectif), (ii) les incertitudes sur la définition de la population, (iii) les différences de gravité à l'entrée et d'exclusion entre les deux groupes, (iv) l'incertitude sur la qualité du suivi et l'absence de réelle analyse en intention de traiter.

Stone et al [80] rapportaient un essai randomisé double aveugle 2:1 de patients avec un état hyperinflammatoire (CRP> 50 mg/l ou ferritine> 500 ou D-dimères> 1000 ou LDH> 250) et 2 des signes suivants (fièvre, infiltrats pulmonaires, oxygénorequérance). Les patients recevaient du tocilizumab, 8 mg/kg une fois ou un placebo. Le critère principal composite était le temps de survenue d'une ventilation invasive ou du décès. 243 patients ont été inclus, dont 83 % étaient sous O₂ uniquement. Le pourcentage de

patients ventilés ou décédés était de 12,5 % dans le bras tocilizumab et 10,6 % dans le bras placebo ($p=0,64$). Le tocilizumab n'avait aucun effet sur le délai de sevrage de l'O2. A noter que la survenue de neutropénies graves était significativement plus fréquente sous tocilizumab que sous placebo.

Enfin Rosas et al. [81] ont prépublié l'ECT COVACTA 2:1 en double aveugle contre placebo (financement Roche TM) chez des patients avec une $SaO_2 < 93\%$ ou un rapport $PF < 300 \text{ mmHg}$. Le tocilizumab était administré à la dose de 8mg/kg répété une fois en l'absence d'amélioration. Cette étude a inclus 438 malades (9 pays) dont la gravité était plus marquée que dans les autres essais (68 % des patients en réanimation, dont 38 % des patients en ventilation mécanique invasive). Les patients étaient inclus 12 jours en moyenne après les premiers symptômes. La proportion de malades recevant des corticoïdes avant l'inclusion ou durant le suivi était plus élevée dans le bras placebo (54,9 %) que dans le bras tocilizumab (38,1 %). La prépublication ne distingue pas les corticoïdes administrés avant et après la randomisation. Le critère de jugement principal était le délai d'amélioration du score OMS qui était de 14 jours pour le bras tocilizumab vs 18 jours pour le bras placebo sans différence significative ($p=0,08$). Le temps médian avant la sortie de l'hôpital était de 8 jours plus court avec tocilizumab (20,0 jours vs 28,0 jours dans le groupe placebo, $P=0,037$; HR 1,35 [95 % CI 1,02 to 1,79]). La durée médiane de séjour en réanimation était de 5,8 jours plus courte avec le tocilizumab (9,8 vs 15,5 jours, $P=0,045$). À 28 jours, la mortalité était identique entre les 2 groupes (19,4 % vs 19,7 %).

L'analyse post hoc chez les sujets non ventilés à la randomisation montrait une diminution de l'échec clinique (défini par le transfert en SI, le décès, la nécessité d'une ventilation mécanique invasive) dans le groupe traité (29 % vs 42 % $p=0,03$). L'utilisation des corticoïdes ne semble pas modifier l'effet du tocilizumab. Les auteurs ne rapportent pas de différence en termes d'effets indésirables infectieux (tocilizumab 23,7 % vs placebo 28,7 %).

Etudes de niveau de preuve faible et non conclusives

Certaines études, de niveau de preuve faible, montrent, un effet jugé bénéfique sur des cohortes de patients de réanimation sous ventilation mécanique, après prise en compte des facteurs de confusion mesurés, et en termes de mortalité pour l'étude de Biran [82]. Ces résultats sont à interpréter avec précaution (caractère observationnel et paramètres d'hétérogénéité très élevés, sans explication) et ne permettent pas de conclure sur l'effet du tocilizumab, étant donné que la majorité de ces études ont des biais d'indication majeurs et ajustent de manière très incomplète.

Dans l'étude de cohorte de Gupta [83], analysée comme un essai émulé, le taux de mortalité des patients US hospitalisés en soins intensifs est moins élevé chez les patients traités par tocilizumab dans les deux premiers jours suivants l'admission en Unités de soins intensifs, avec des effets indésirables importants comme attendu chez ces patients en réanimation et au vu du mode d'action du traitement. Ce résultat de niveau de gradation intermédiaire obtenu sur une fenêtre d'administration bien précise doit être mis en regard avec les derniers résultats d'essais randomisés. »

Au vu de l'état de la littérature, il ne paraît pas possible de recommander l'utilisation du tocilizumab dans le traitement de la pneumonie à SARS-CoV-2.

En l'état actuel de l'analyse, il n'est pas non plus possible, au vu des critères d'inclusion et de jugements variables, de dégager des sous-groupes pour lesquels le bénéfice existerait.

En cas d'échec du traitement standard incluant la dexaméthasone, en situation de sauvetage chez des patients présentant un état hyper-inflammatoire persistant (fièvre, CRP élevée, ferritine élevée), après avoir éliminé une surinfection bactérienne ou fungique, l'utilisation du tocilizumab relève de la responsabilité du prescripteur après discussion collégiale et avis extérieur auprès d'un centre expert (ESR), prenant en compte le rapport bénéfice / risque.

1.3.3 Données de pharmacovigilance pour le tocilizumab

Les mises en garde du RCP de l'AMM (hors Covid-19) du tocilizumab alertent en particulier sur un risque d'hypersensibilité potentiellement sévère voire d'évolution fatale imposant une surveillance médicale rapprochée, d'infections graves pouvant être fatales, de diverticulite et de perforation intestinale, d'hépatotoxicité conduisant à ne pas recommander le produit chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 x LSN, d'anomalies hématologiques conduisant à ne pas recommander ou à envisager avec précaution chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à $2\ 000 \times 10^6/\text{L}$ et/ou un nombre de plaquettes < $100\ 000/\mu\text{L}$. La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles < $500 \times 10^6/\text{L}$ ou un nombre de plaquettes < $50\ 000/\mu\text{L}$.

Selon le RCP de l'AMM du tocilizumab II n'y a pas de recul clinique sur l'utilisation du tocilizumab chez la femme enceinte. Ce traitement ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.

A la demande de l'ANSM le CRPV de Dijon a en charge une enquête de pharmacovigilance mise en place le 27 mars 2020 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.

Du 27 mars 2020 au 02 novembre 2020, 16 cas concernant le tocilizumab ont été inclus dans cette enquête, dont 9 également reliés à l'hydroxychloroquine et 2 à l'association lopinavir/ritonavir. Les effets indésirables sont d'ordre hépatique (6 cas), cardiaque (4 cas, mais 3 reliés d'avantage à l'hydroxychloroquine), septique (2 cas ; en association avec la méthylprednisolone dans 1 cas et la dexaméthasone dans 1 cas), cutané (2 cas), hématologique (1 cas), rénal (1 cas mais d'avantage relié au lopinavir/ritonavir).

Le rapport du CRPV de Dijon est accessible 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)

La base de données publique des médicaments peut être consultée sur : <http://base donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (pour information sur mises en garde, interactions médicamenteuses, aspects grossesse et fertilité notamment).

2. Des différentes recommandations nationales et internationales

2.1 Recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) [84]

➤ Chloroquine et hydroxychloroquine (actualisation du 20/08/2020)

La chloroquine et l'HCQ sont considérées comme molécules de classe équivalente.

Chez les patients hospitalisés, pour Covid-19, l'IDSA se positionne contre l'hydroxychloroquine. (Recommandation forte, niveau de preuve modéré).

Chez les patients hospitalisés, pour Covid-19, l'IDSA se positionne contre l'association hydroxychloroquine plus azithromycine (recommandation forte, niveau de preuve faible).

➤ **Remdésivir** (actualisation le 15 septembre 2020) :

- Patients hospitalisés pour forme grave* de Covid-19 : L'IDSA suggère l'utilisation de remdésivir par rapport à l'absence de traitement antiviral (recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré) ;

Point à considérer en période de tension d'approvisionnement : le meilleur bénéfice obtenu avec le remdésivir est celui observé chez les patients avec forme grave oxygénorequérante mais non sous ventilation mécanique ni ECMO.

*forme grave définie par SpO₂ ≤ 94 % en air ambiant, oxygénorequérance, ventilation mécanique ou ECMO.

- Patients oxygénorequérants mais ni sous ventilation mécanique ni sous ECMO : l'IDSA panel suggère une durée de traitement de 5 jours plutôt que 10 jours. (recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible) ;
- Chez les patients sous ventilation mécanique, la durée de traitement préconisée est de 10 jours.
- L'IDSA se prononce contre l'utilisation en routine du remdésivir chez les patients hospitalisés pour Covid-19 non oxygénorequérants, avec saturation en O₂ > 94 % en air ambiant (recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve).

➤ **Tocilizumab** (actualisation le 25 septembre 2020) :

L'IDSA se prononce contre l'utilisation en routine du tocilizumab chez les patients hospitalisés pour Covid-19 (recommandation **conditionnelle, faible niveau de preuve**).

2.2 Recommandations du National Institute of Health (NIH) actualisation du 03 novembre 2020) [85]

➤ **Chloroquine et hydroxychloroquine** (actualisation le 22 octobre 2020) :

Le NIH se prononce contre l'utilisation de la chloroquine ou de l'HCQ seules ou en association à l'azithromycine pour le traitement du Covid-19, chez les patients hospitalisés (niveau de recommandation AI).

Chez les patients non hospitalisés, le NIH se prononce contre l'utilisation de la chloroquine ou de l'HCQ, seules ou en association à l'azithromycine, pour le traitement du Covid-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique (niveau de recommandation AI).

Le NNIH se prononce contre l'utilisation de chloroquine à posologie élevée de 600 mg x 2 pendant 10 jours pour le traitement du Covid-19 (niveau de recommandation AI) et contre une utilisation en ambulatoire.

Le NIH rappelle :

- Les effets indésirables cardiaques : prolongation de l'intervalle QTc, torsades de pointe ; en cas d'utilisation de chloroquine ou d'hydroxychloroquine, les cliniciens doivent exercer une surveillance des patients pour la survenue d'effets indésirables, en particulier un allongement de l'intervalle QTc (niveau de recommandation AIII).
- Le risque d'allongement du QTc est supérieur avec la chloroquine qu'avec l'hydroxychloroquine.
- L'administration concomitante de médicaments présentant un risque modéré à élevé de prolongation du QTc (antiarythmiques, antipsychotiques, antifongiques, macrolides

[y compris l'azithromycine], fluoroquinolones) ne devraient être utilisés qu'en cas de nécessité. Envisager d'utiliser la doxycycline plutôt que l'azithromycine pour le traitement empirique de la pneumonie atypique.

- De multiples études ont démontré que l'utilisation concomitante d'hydroxychloroquine et d'azithromycine peut prolonger l'intervalle QTc. Une étude observationnelle, rapporte que l'utilisation de l'hydroxychloroquine plus l'azithromycine a été associée à une probabilité accrue d'arrêt cardiaque. L'utilisation de cette combinaison justifie une surveillance attentive.
- Des électrocardiogrammes de base et de suivi sont recommandés lorsqu'il existe des interactions médicamenteuses potentielles avec des médicaments concomitants (p. ex., azithromycine) ou des maladies cardiaques sous-jacentes.
- Le rapport risque-bénéfice devrait être évalué chez les patients atteints d'une maladie cardiaque, d'antécédents d'arythmie ventriculaire, de bradycardie (<50 bpm) ou d'hypokaliémie non corrigée et/ou d'hypomagnésie.

➤ **Remdésivir (actualisation 03 novembre 2020) :**

- Pour les patients non hospitalisés, ou hospitalisés mais non oxygéno-requérants :
Le NIH juge les données insuffisantes pour recommander l'utilisation du remdésivir en routine chez les patients hospitalisés pour forme modérée de Covid-19.
- Pour les patients hospitalisés et oxygéno-requérants :
 - Pour les patients ne nécessitant ni une oxygénothérapie à haut débit, ni une ventilation non invasive, ni une ventilation mécanique ou une ECMO, le NIH recommande l'utilisation du remdésivir chez les patients atteints de Covid-19 oxygéno requérants. La posologie recommandée est de 200 mg IV à J1 puis 100 mg IV par jour pendant 4 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. La durée de traitement recommandée est de 5 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première éventualité (niveau de recommandation AI). La durée du traitement par remdésivir peut être portée à 10 jours en cas d'amélioration insuffisante à J5 ;
 - L'alternative est l'utilisation de remdésivir (selon les mêmes modalités) en association à la dexaméthasone (6 mg/j IV ou PO jusqu'à 10 jours ou la sortie de l'hôpital (niveau de recommandation BIII) ;
 - Pour les patients relevant d'un traitement par remdésivir, mais dont la progression de la maladie nécessiterait une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation non invasive, sans ventilation mécanique ou ECMO, le traitement par remdésivir initié doit être poursuivi jusqu'à son terme ;
 - Si le remdésivir ne peut être utilisé, alors la dexaméthasone peut être utilisée seule (niveau de recommandation BIII).
- Pour les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation non invasive, le NIH recommande l'association dexaméthasone plus remdésivir aux doses et selon les durées préconisées ci-dessus (niveau de recommandation BIII) ou la dexaméthasone seule (niveau de recommandation AI).
- Patients hospitalisés et requérants une ventilation mécanique ou une ECMO, le NIH recommande :
La dexaméthasone aux posologies et selon les durées ci-dessus précisées (niveau de recommandation AI),
Ou la dexaméthasone en association au remdésivir chez les patients ayant été récemment intubés aux doses et selon les durées préconisées ci-dessus.

En absence d'amélioration clinique après 5 jours de traitement, les données sur la durée optimale du traitement par le remdésivir sont insuffisantes. Cependant certains experts prolongent la durée totale du traitement par le remdésivir jusqu'à 10 jours (niveau de recommandation CIII).

Niveau de gravité	Recommandations
Non hospitalisé Ou Hospitalisé mais non oxygéno requérant	Pas d'antiviral spécifique ou d'immunomodulateur recommandé Recommandation contre l'utilisation de dexaméthasone (AI) Voir paragraphe remdesivir pour les indications du remdesivir chez les patients hospitalisés pour COVID-19 de gravité modérée
Hospitalisé et oxygéno requérant Mais ni dispositif pour oxygénothérapie à haut débit, ni ventilation mécanique non invasive ou invasive, ni ECMO	Remdesivir 200 mg IV à J1, puis 100 mg IV OD pour 4 jours ou jusqu'à la sortie selon le premier événement (AI) Ou Remdesivir (posologie et durée comme ci-dessus) plus dexaméthasone 6 mg IV ou PO jusqu'à 10 jours ou sortie de l'hôpital, selon le premier événement (BII) Si le remdesivir ne peut être utilisé, la dexaméthasone peut être utilisée à sa place (BIII),
Hospitalisé et oxygéno requérant Avec dispositif pour oxygénothérapie à haut débit, ou ventilation mécanique non invasive	Dexaméthasone plus remdesivir aux posologies et durées indiquées au dessus (AIII) Ou Dexaméthasone aux posologies et durées indiquées au dessus (AI)
Hospitalisé nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO	Dexaméthasone aux posologies et durées indiquées au dessus (AI) Ou Dexaméthasone plus remdesivir pour les patients ayant été récemment intubés, aux posologies et durées indiquées au dessus (CIII)

Tableau simplifié des recommandations du NIH au 03 11 2020. Pour les détails consulter https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_100.pdf

➤ Inhibiteurs de l'interleukine-6

Le NIH se prononce contre l'utilisation des Ac monoclonaux anti récepteurs des interleukine-6 (sarilumab, tocilizumab, siltuximab)) pour le traitement du Covid-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique (niveau de preuve (BII)).

2.3 Recommandations de l'OMS

➤ HCQ : [Clinical management of COVID-19. Interim guidance 27 may 2020] [86]

L'OMS recommande de ne pas utiliser la chloroquine et l'hydroxychloroquine isolément ou en association à l'azithromycine en dehors du cadre d'essais cliniques. (recommandations non été actualisées depuis mai 2020).

➤ Remdésivir : [87]

L'OMS a émis une recommandation conditionnelle le 20 novembre 2020 contre l'utilisation du remdésivir chez les patients hospitalisés pour Covid-19, **quel que soit le degré de gravité**. La raison invoquée est le manque de preuve d'amélioration, sous traitement, de critères cliniques pertinents tels que la réduction de la mortalité, la nécessité de recourir à une ventilation mécanique et le délai d'amélioration clinique.

- Cependant, le faible degré de certitude quant au bénéfice apporté sur ces critères, en particulier la mortalité, ne signifie pas que le remdésivir est inefficace ; il s'agit plutôt de l'absence de preuve apportée par les données actuellement disponibles confirmant que le remdésivir améliore réellement des critères d'efficacité cliniques pertinents.
- L'OMS souligne l'absence de risque accru d'événements indésirables graves (EIG) lié au remdésivir, au moins chez les patients inclus dans les essais, et précise qu'une surveillance de pharmacovigilance est nécessaire pour confirmer ce

constat, les EIG étant généralement sous-déclarés et des événements rares pouvant être non repérés, même dans les grands essais contrôlés randomisés.

- L'analyse des données a pris en considération un effet potentiel de sous-groupe parmi les patients ayant différents niveaux de gravité de Covid-19, suggérant que le remdesivir pourrait augmenter la mortalité chez les patients atteints de forme critique de la maladie (nécessitant une ventilation invasive ou non invasive) et la réduirait peut-être chez les patients avec forme grave mais non critique (nécessitant une oxygénothérapie) ou forme non grave. La crédibilité globale de cet effet de sous-groupe (évalué à l'aide de l'outil ICEMAN) a été insuffisante pour établir des recommandations en fonction des sous-groupes définis par le niveau de gravité. Le niveau global de faible certitude de preuves sur les avantages et les inconvénients du remdésivir, en raison des risques de biais et d'imprécision et les limites méthodologiques des études incluses, ont également contribué à ce jugement.
- Au total, le groupe de travail de l'OMS a émis une recommandation conditionnelle contre l'utilisation du remdésivir pour le traitement des patients hospitalisés pour Covid-19. Si l'administration de remdésivir est envisagée, il convient de noter que son utilisation est contre-indiquée en cas de cytolysé hépatique ($ALAT > 5$ fois la normale) et d'insuffisance rénale avec $DFGe < 30$ ml / minute). À ce jour, il ne peut être administré que par voie intraveineuse, et sa disponibilité est relativement limitée.
- Les études prises en compte pour l'élaboration de ces recommandations figurent dans le tableau suivant :

**Synthèse des 4 essais thérapeutiques remdésivir éclairant les recommandations de l'OMS
(7333 participants, dont aucun âgé de moins de 19 ans)**

Essai	N	Pays	Age moyen (années)	Gravité (selon les critères de l'OMS*)	% de participants avec ventilation mécanique (à l'inclusion)	Traitement (posologie et durée)	Critères de jugement
Biegel (ACTT-1)	1063	États Unis, Europe, Asie	58,9	Non grave (11,3%) Grave ^a (88,7%)	44,1%	Remdésivir IV (100 mg/j pendant 10 jours)	Mortalité Évènements indésirables Délai d'amélioration clinique
Spinner (SIMPLE MODERATE)*	596	États Unis, Europe, Asie	56-58	Non grave (100%)	0%	Remdésivir IV (200 mg à J1, puis 100 mg pendant 4 jours ou 9 jours)	Mortalité Délai d'amélioration clinique Durée d'hospitalisation Ventilation mécanique Évènements indésirables
Pan SOLIDARITY	5451	International	< 50 35% 50-70 47% > 70 18%	Non grave (24%) Grave ^b (67%) Critique (9%)	8,9%	Remdésivir IV (200 mg à J1, puis 100 mg de J2 à J10)	Mortalité Ventilation mécanique
Wang	237	Chine	65	Grave ^c (100%)	16,1%	Remdésivir IV (100 mg/jour pendant 10 jours)	Mortalité Ventilation mécanique Évènements indésirables Clairance virale-Durée d'hospitalisation Durée de ventilation Délai d'amélioration clinique

Notes: IV – intraveineux; N – nombre; NR (non rapporté); Sx – symptôme.

Critères de gravité basés par défaut sur les définitions OMS à moins que précisés : ^a grave défini par SpO₂ < 94% en air ambiant OR fréquence respiratoire > 24 cycles /min; ^b grave défini par oxygénation requérante; ^c grave défini par SpO₂ < 94% en air ambiant *Seul le sous-groupe de gravité modérée de l'essai SIMPLE a été inclus dans l'analyse du fait que le groupe des formes graves ne comportait pas de bras placebo/traitement standard.

D'après [WHO. Therapeutics and Covid-19. Living guideline 20 novembre 2020. [WHO/2019-nCov/remdesivir/2020_1](https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020_1)]

➤ **Tocilizumab :**

- L'OMS recommande de ne pas utiliser le tocilizumab en dehors du cadre d'essais cliniques.

2.4 Recommandations du NICE du Royaume-Uni : Remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19. Version du 05 juin 2020. [88]

➤ **Chloroquine et Hydroxychloroquine : non mentionnée**

➤ **Remdésivir**

- Les études suggèrent un certain avantage du remdésivir comparé au placebo pour réduire des soins de support comprenant la ventilation mécanique et le délai de récupération chez les patients présentant une forme légère à modérée de Covid-19 et oxygéno-requérant. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur la mortalité et les événements indésirables graves. Davantage d'arrêts de traitement ont été rapportés avec le remdésivir comparé au placebo dû aux événements indésirables.
- Une analyse en sous-groupe rapportée par Beigel et coll. (2020) suggère que certains groupes peuvent en bénéficier plus que d'autres, mais ces données doivent être interprétées avec prudence étant donné les intervalles de confiance larges et le manque d'ajustement. Par conséquent, cela limite l'applicabilité en clinique pour déterminer quels seraient les patients les plus susceptibles de bénéficier de remdésivir.

2.5 Recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) Québec actualisé le 15 juin 2020. [89]

➤ **Chloroquine et hydroxychloroquine**

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Chloroquine_final.pdf]

- **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.

- **Traitemet 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 (actualisation 14 octobre 2020)**

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_remdesivir.pdf].

- Le remdésivir ne devrait pas être utilisé, en dehors d'un protocole de recherche, en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2 en raison de l'absence de données scientifiques et de l'incertitude quant à un potentiel gain clinique.
- Patients atteints de Covid-19 non hospitalisés :
 - L'usage du remdésivir est non recommandé, en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation en raison de l'absence de données scientifiques et de l'incertitude quant à un potentiel gain clinique compte tenu du stade de la maladie.
- Patients hospitalisés pour Covid-19 confirmé :
 - Compte tenu des nombreuses incertitudes associées à l'état actuel des connaissances scientifiques sur le Covid-19 et les traitements à visée thérapeutique, la participation aux efforts de recherche est particulièrement importante afin de pouvoir documenter les effets des différents médicaments. Ainsi, lorsque le contexte le permet, un enrôlement dans un protocole de recherche devrait être considéré.
 - Considérant les difficultés d'approvisionnement, il est important de faire appel au jugement clinique pour favoriser un usage judicieux du remdésivir chez les personnes qui pourraient en bénéficier davantage.
 - Patients atteints de Covid-19 hospitalisés SANS besoin d'oxygénothérapie : l'usage du remdésivir est non recommandé, en dehors d'un protocole de recherche.
 - Patients hospitalisés atteints de Covid-19 confirmé, AVEC besoin d'une oxygénation à faible débit : un traitement par remdésivir pourrait être institué chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit. D'autres options thérapeutiques plus efficientes devraient toutefois être considérées tout comme un enrôlement dans un protocole de recherche. Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toutes atteintes hépatiques ou rénales associées à la prise de ce nouvel antiviral.
 - Patients hospitalisés pour Covid-19 confirmé AVEC besoin d'une oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive : l'institution d'un traitement par remdésivir pourrait être considérée au cas par cas si d'autres options thérapeutiques potentiellement plus efficientes ne peuvent être administrées. Un enrôlement dans un protocole de recherche devrait être considéré compte tenu du stade de la maladie, de l'incertitude scientifique et des enjeux de disponibilité du remdésivir.
 - Patients hospitalisés atteints de Covid-19 confirmé, AVEC besoin d'une ventilation mécanique invasive ou d'une ECMO : un traitement par remdésivir ne devrait pas être institué en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels pour le traitement du Covid-19 chez ces patients hospitalisés (actualisation 14 octobre 2020).
 - Populations particulières atteintes de Covid-19 (enfants âgés de moins de 12 ans; enfant âgés de 12 ans et plus mais pesant moins de 40 kg ; femmes enceintes ou femmes qui allaitent avec Covid-19 confirmé, populations exclues des études).
 - Si les avantages potentiels surpassent les risques, le remdésivir pourrait être considéré au cas par cas comme option de traitement chez les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que chez les enfants âgés de moins de 12 ans, ou les personnes âgées de 12 ans et plus mais pesant moins de 40 kg. Une inclusion dans un protocole de recherche pourrait être considérée dans la mesure où d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses.

2.6 Recommandations canadiennes actualisées le 17 aout 2020. Accédé le 01 novembre 2020 [90]

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.

L'hydroxychloroquine ne doit pas être utilisée hors du cadre d'un essai clinique

L'utilisation du remdésivir peut être envisagée, soit comme traitement ou préférentiellement dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé.

2.7 Recommandations du CDC chinois. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) accédé le 01 novembre 2020 [91]

Le CDC chinois recommande le recours à différents médicaments dont le phosphate de chloroquine (l'HCQ n'est pas mentionnée) : 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. Le remdésivir n'est pas mentionné dans les médicaments listés.

2.8 Recommandations de l'hôpital Zhongnan, Wuhan, Chine accédé le 01 novembre 2020 [92]

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. La chloroquine et l'hydroxychloroquine, le remdésivir, le tocilizumab ne sont pas mentionnées.

2.9 Recommandations des Hôpitaux Universitaires de Genève : version 1.1 du 23 octobre 2020 [93]

- Chloroquine et hydroxychloroquine et Covid-19. Évaluation pharmacologique. Version 2.8 du 02 juillet 2020. Accédé le 01 novembre 2020. [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/hydroxychloroquine_et_covid-19.pdf]

L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont été associées seules ou en association à l'azithromycine à une augmentation des effets indésirables notamment cardiaques.

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. Les grands essais randomisés contrôlés (Recovery, Solidarity, Discovery) ont dorénavant tous arrêté le recrutement en-absence de bénéfice thérapeutique (données pas encore publiées).

La prescription d'hydroxychloroquine doit désormais être exclusivement réservée au cadre strict d'un essai clinique, avec un monitoring cardiaque par ECG et en vérifiant l'absence de co-médicaments allongeant l'intervalle QT (antiémétiques, macrolides, quinolones, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipsychotiques) avant toute prescription (site www.crediblemeds.org).

- Remdésivir version 1.1 du 23 octobre 2020

[https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/remdesivir20et20covid-19_v1.1.pdf]

La place du remdésivir dans la prise en charge thérapeutique doit encore être clarifiée et le rapport bénéfice/risque de son utilisation discuté au cas par cas. En Suisse, la

durée du traitement est généralement limitée à 5 jours (formulaire OFSP, kit nominatif).

- **Anti-IL6R et Covid-19**

[https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/anti-il6r20et20covid-19_v1.8.pdf]

En raison de la grande diversité des critères d'évaluation principaux et des populations incluses dans les études et de leurs résultats contrastés, il est difficile à l'heure actuelle d'établir la place du tocilizumab dans la prise en charge thérapeutique.

L'étude EMPACTA semble la seule RCT à démontrer un bénéfice parmi les autres RCT négatives.

Nous restons donc dans l'attente des données publiées et définitives de l'étude EMPACTA ainsi que des nombreuses RCT en cours.

Le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du tocilizumab (et autres anti-IL6R) doit être discuté au cas par cas et son utilisation off-label privilégiée dans le cadre d'essais cliniques.

2.10 Recommandations australiennes (accédé le 02 novembre 2020)[94]

Remdésivir :

[<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LOOPkj>]

- Les recommandations australiennes considèrent la possibilité d'utiliser le remdésivir chez les adultes hospitalisés pour Covid-19, oxygéno requérants mais non ventilés.
- Le remdésivir n'est pas recommandé en cas de ventilation mécanique en dehors du cadre d'essais cliniques.
- Chez la femme enceinte ou allaitante atteinte de Covid-19, l'utilisation du remdésivir ne doit pas être considéré en routine.
- Chez l'enfant et l'adolescent atteints de Covid-19, l'utilisation du remdésivir ne peut être considérée en routine, sauf dans le cadre d'essais cliniques.

2.11 Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV-2 [https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/11/20201107-RFE-COVID_V5Clean-DEF.pdf]

- Aucun traitement antiviral spécifique n'a démontré son efficacité. 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.
- 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.
- Les recommandations thérapeutiques spécifiques figurent intégralement en Annexe 6.

Au total

- Aucun traitement antiviral spécifique n'a démontré son efficacité. 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.
- 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 mis en œuvre [95].

Le HCSP souligne que :➤ **Concernant l'hydroxychloroquine**

- A ce jour, et en complément des analyses figurant dans les avis antérieurs, ni les données pré-cliniques et en particulier les études sur modèle de primates non humains, ni l'analyse des études randomisées contrôlées y compris celles récemment publiées, ne permettent l'identification d'étude méthodologiquement robuste pour étayer la possible utilisation d'HCQ avec ou sans azithromycine, en ambulatoire comme en hospitalisation, que ce soit en curatif, en pré exposition ou en post exposition.
- Les données de pharmacovigilance incitent à la prudence en raison des effets indésirables potentiellement graves, en particulier cardio-vasculaires.

➤ **Concernant le remdésivir**

- À ce jour, il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'efficacité du remdésivir sur la cinétique d'excrétion virale SARS-CoV-2, évaluée par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé ou respiratoire bas dans l'ensemble des essais ayant inclus des milliers de patients, y compris les essais randomisés, en dehors d'un essai randomisé contre placebo mené en Chine, interrompu prématurément et ne montrant pas de bénéfice du remdésivir ;
- les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité du remdésivir chez les patients traités en tout début d'évolution de la maladie, au moment où l'effet antiviral est attendu ;
- il n'existe que très peu de données de sécurité d'emploi du remdésivir chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique, et des données très parcellaires chez les personnes âgées de 12 à 18 ans ;
- chez les femmes enceintes, il n'existe que des données parcellaires issues des registres d'usage compassionnel ; à ce jour ces études paraissent insuffisantes pour permettre l'utilisation du remdésivir pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement ;
- il n'existe pas de données sur les interactions médicamenteuses liées au remdésivir ou impactant son effet antiviral ;
- les données pré-cliniques de mutagénicité n'ont pas révélé de génotoxicité évidente. Aucune étude à long terme n'a été réalisée pour évaluer son potentiel cancérogène ;
- un bénéfice du remdésivir a été mis en évidence en termes de délai d'amélioration clinique à J15 chez les patients atteints de Covid-19 avec pneumonie nécessitant une oxygénothérapie conventionnelle (cf. [définition en annexe 3](#)), plus court de 5 jours, et en termes de mortalité à J15, mais pas à J28 ;
- il n'existe aucun rationnel et aucune donnée en faveur d'une efficacité du traitement administré tardivement dans l'évolution de la maladie (après 10 jours) ;
- la prudence s'impose quant à l'interprétation des analyses non stratifiées a priori par le protocole d'une étude.

➤ **Concernant le tocilizumab**

- Les données relatives à l'utilisation du tocilizumab chez les patients atteints de Covid-19 sont actuellement très limitées ;
- Au vu de l'analyse des publications et des essais cliniques, il n'est pas possible de recommander l'utilisation du tocilizumab dans le traitement de la pneumonie à SARS-CoV-2.
- Les effets observés sur la nécessité de recours à la ventilation mécanique invasive chez les patients atteints de covid-19 de gravité modérée (c'est-à-dire avec une oxygénothérapie de plus de 6l/min et à haut débit [définition annexe 3] hospitalisés ou non en réanimation) sont trop hétérogènes d'une étude à l'autre pour conclure ou pouvoir formuler une recommandation.
- Il n'est pas non plus possible au vu des critères d'inclusion et de jugement hétérogènes d'identifier des populations cibles pour lesquelles un bénéfice existerait.

Le HCSP recommande

- Dans tous les cas, de mettre en place en place un traitement de support dit « Standard of Care » (SOC) adapté à l'état du patient, qui constitue la référence
- Concernant la chloroquine et l'hydroxychloroquine, seule ou en association à l'azithromycine
 - De ne pas prescrire, en ambulatoire comme en hospitalisation, que ce soit en curatif (y compris en phase précoce), en pré-exposition ou en post exposition, de chloroquine ou d'hydroxychloroquine, seule ou en association à l'azithromycine.
- Concernant le remdésivir
 - Pour les promoteurs des essais cliniques : de mettre rapidement à disposition les données virologiques recueillies lors des essais cliniques randomisés dont les résultats ont été publiés ;
 - De ne pas prescrire le remdésivir, quelles que soient la situation clinique et les modalités de prise en charge des patients, en dehors des essais cliniques randomisés.
- Concernant le tocilizumab
 - De ne pas prescrire de tocilizumab en dehors du cadre d'essai clinique.
 - De réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les cibles éventuelles.
 - Toutefois, en cas d'aggravation incontrôlée en dépit d'un traitement standard (SOC) incluant la dexaméthasone, en situation de sauvetage chez des patients présentant un état hyper-inflammatoire persistant (fièvre, CRP élevée, ferritine élevée), en l'absence de surinfection bactérienne ou fungique, l'utilisation du tocilizumab pourrait être laissée à la responsabilité du prescripteur après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque avec une équipe extérieure disposant de l'expertise (ESR, RCP régionale...).

Ce qui figure dans cette dernière puce constitue un avis d'experts.

Le HCSP rappelle que ces recommandations temporaires 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 25 novembre 2020 par voie électronique par le bureau du Collège du HCSP: 7 membres qualifiés votants sur 9 membres qualifiés ; 7 votes pour, 0 vote contre, 0 abstention.

Références

1. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 20 2020;182(4):812-827.e19.
2. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness and neutralization susceptibility [Internet]. *Microbiology*; 2020 sept [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.01.278689>
3. Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ.* 1 juill 2020;98(7):495 - 504.
4. Ogawa J, Zhu W, Tonnu N, Singer O, Hunter T, Ryan (Firth) AL, et al. The D614G mutation in the SARS-CoV2 Spike protein increases infectivity in an ACE2 receptor dependent manner [Internet]. *Microbiology*; 2020 juill [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.21.214932>
5. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 D614G Variant Exhibits Enhanced Replication ex vivo and Earlier Transmission in vivo. *BioRxiv Prepr Serv Biol.* 29 sept 2020;
6. Weissman D, Alameh M-G, Silva T de, Collini P, Hornsby H, Brown R, et al. D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. *medRxiv.* 12 sept 2020;2020.07.22.20159905.
7. Munnink BBO, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science* [Internet]. 10 nov 2020 [cité 14 nov 2020]; Disponible sur: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/11/09/science.abe5901>
8. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell.* 3 sept 2020;182(5):1295-1310.e20.
9. Lassaunière R, et al. SARS-CoV-2 spike mutations arising in Danish mink, their 2 spread to humans and neutralization data. [Internet]. Disponible sur: https://files.ssi.dk/Mink-cluster-5-short-report_AFO2
10. Sundararaj Stanleyraj J, Sethuraman N, Gupta R, Thiruvoth S, Gupta M, Ryo A. Treating COVID-19: are we missing out the window of opportunity? *J Antimicrob Chemother.* 25 oct 2020;dkaa442.
11. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du 23 juillet 2020 relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
12. Salmi L. Lecture critique et communication médicale scientifique: Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique. 3ème édition. Elsevier Masson; 2012.
13. Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* juill 2020;36:101791.

14. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAatteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms*. 9 mai 2020;8(5):695.
15. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 5 mars 2020 relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>
16. Haut Conseil de la santé publique. 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) [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>
17. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 17 juin 2020 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=866>
18. Haut Conseil de la santé publique. Courrier du 20 mai 2020 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=847>
19. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 24 mai 2020 relatif à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=837>
20. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 15 mai 2020, révisé le 31 mai 2020, validé le 25 juin 2020 relatif à la répartition des doses de remdésivir pour les patients atteints de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=897>
21. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 27 avril 2020 relatif à l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=815>
22. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. août 2020;97:396- 403.
23. 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;
24. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 avr [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.16.20065920>
25. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 14 mai 2020;m1844.
26. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 23 juin 2020;323(24):2493.

27. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2020;56(1):105949.
28. Borba MGS, Val F de A, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, 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: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 avr [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.07.20056424>
29. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial [Internet]. *Epidemiology;* 2020 mars [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040758>
30. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. Wu J, éditeur. *J Mol Cell Biol.* 18 mai 2020;12(4):322- 5.
31. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial [Internet]. *Public and Global Health;* 2020 avr [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.10.20060558>
32. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 16 juill 2020;
33. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 20 2020;173(8):623- 31.
34. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 juill [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.15.20151852>
35. Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance [Internet]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/hydroxychloroquine-et-azithromycine>
36. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 11 2020;382(24):2327- 36.
37. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 16 2020;395(10236):1569- 78.
38. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 27 mai 2020;
39. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Reply. *N Engl J Med.* 03 2020;383(10):994.

40. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43- 9.
41. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2009;53(8):3416- 21.
42. Li C, Zhu X, Ji X, Quanquin N, Deng Y-Q, Tian M, et al. Chloroquine, a FDA-approved Drug, Prevents Zika Virus Infection and its Associated Congenital Microcephaly in Mice. *EBioMedicine.* oct 2017;24:189- 94.
43. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu K-F, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* févr 2013;23(2):300- 2.
44. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis.* sept 2011;11(9):677- 83.
45. Tricou V, Minh NN, Van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, et al. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 10 août 2010;4(8):e785.
46. Roques P, Thiberville S-D, Dupuis-Maguiraga L, Lum F-M, Labadie K, Martinon F, et al. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses.* 17 mai 2018;10(5):268.
47. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269- 71.
48. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 28 2020;71(15):732- 9.
49. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* déc 2020;6(1):16.
50. Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature.* 24 sept 2020;585(7826):588- 90.
51. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature.* 2020;585(7826):584- 7.
52. Funnell SGP, Dowling WE, Muñoz-Fontela C, Gsell P-S, Ingber DE, Hamilton GA, et al. Emerging preclinical evidence does not support broad use of hydroxychloroquine in COVID-19 patients. *Nat Commun.* déc 2020;11(1):4253.
53. Grau-Pujol B, Camprubí D, Martí-Soler H, Fernández-Pardos M, Guinovart C, Muñoz J. Pre-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine for high-risk healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A structured summary of a study protocol for a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *Trials.* 29 juill 2020;21(1):688.

54. Dubée V, Roy P-M, Vielle B, Parot-Schinkel E, Blanchet O, Darsonval A, et al. A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. medRxiv. 21 oct 2020;2020.10.19.20214940.
55. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 23 juill 2020;
56. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. Open Forum Infect Dis. oct 2020;7(10):ofaa446.
57. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 8 oct 2020;
58. Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results [Internet]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1.full.pdf>
59. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 9 nov 2020;
60. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 17 oct 2020;
61. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 30 sept 2020;
62. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. 06 2020;383(6):517–25.
63. Mitja O, Ubals M, Corbacho M, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention of Covid-19 Transmission and Disease | medRxiv [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.20.20157651v1>
64. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N Engl J Med. 12 2019;381(24):2293–303.
65. Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan P, Hotard AL, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. Sci Rep. 06 2017;7:43395.
66. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. mBio. 06 2018;9(2).
67. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med. 28 2017;9(396).

68. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 17 mars 2016;531(7594):381- 5.
69. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 10 2020;11(1):222.
70. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 24 2020;117(12):6771- 6.
71. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273- 6.
72. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;
73. Olander SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, et al. Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 24 juill 2020;
74. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 2020;324(11):1048- 57.
75. Food and Drug Administration (FDA). Act sheet for healthcare providers emergency use authorization (eua) of VEKLURY® (remdesivir) for hospitalized pediatric patients weighing 3.5 kg to less than 40 kg or hospitalized pediatric patients less than 12 years of age weighing at least 3.5 kg.
76. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl*. 28 2020;395(10229):1033- 4.
77. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 20 oct 2020;
78. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med [Internet]*. 20 oct 2020 [cité 13 nov 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772186>
79. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 oct [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.21.20210203>
80. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 21 2020;
81. Rosas I, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020

- sept [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.08.27.20183442>
82. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* oct 2020;2(10):e603-12.
83. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 20 2020;
84. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (last updated 25/09/2020) [Internet]. Disponible sur: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>
85. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
86. Organisation mondiale de la santé. Clinical management of COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
87. Organisation mondiale de la santé. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Living guideline 20 november 2020. WHO/2019-nCov/remdesivir/2020.1 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
88. National Institutes for Health and Care Excellence(NICE). COVID 19 rapid evidence summary: Remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/advice/es27/chapter/Key-messages>
89. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitements spécifiques à la covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/remdesivir.html>
90. Gouvernement du Canada. Prise en charge clinique des patients ayant la COVID-19 : Lignes directrices provisoires, deuxième version (mise à jour du 17 août 2020) [Internet]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html>
91. CDC Chinois. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) [Internet]. Disponible sur: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
92. Hopital Zhongnan, Wuhan, Chine. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) [Internet]. Disponible sur: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-0233-6>
93. Hopitaux universitaires de Genève. Coronavirus de la maladie Covid-19. Recommandations pour les professionnels de la santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/coronavirus/recommandations-pour-professionnels-sante>
94. Australian National COVID-19 clinical evidence task force. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj>

95. Société française d'anesthésie et de réanimation. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://sfar.org/recommandations-dexperts-portant-sur-la-prise-en-charge-en-reanimation-des-patients-en-periode-depidemie-a-sars-cov2/>
96. Davis MR, Pham CU, Cies JJ. Remdesivir and GS-441524 plasma concentrations in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Antimicrob Chemother.* 5 nov 2020;
97. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women with Severe Covid-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 8 oct 2020;
98. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* sept 2006;3(9):e343.
99. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem Eur J Chem Biol.* 02 2020;21(5):730- 8.
100. Tan YW, Yam WK, Sun J, Chu JJH. An evaluation of Chloroquine as a broad-acting antiviral against Hand, Foot and Mouth Disease. *Antiviral Res.* janv 2018;149:143- 9.

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé**De :** SALOMON, Jérôme (DGS)**Envoyé :** mardi 27 octobre 2020 18:51**À :** HCSP-SECR-GENERAL; CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP)**Objet :** Recommandations actualisées concernant la prise en charge des patients COVID**Importance :** Haute

Monsieur le Président, cher Franck,

Au vu des dernières données publiées relatives à l'HCQ, le remdésivir et le tocilizumab, que nous vous avons transmises dès que nous en avons eu connaissance, nous souhaiterions disposer de vos recommandations actualisées concernant la prise en charge des patients atteints de la Covid-19 afin de guider au mieux le choix des cliniciens.

Par ailleurs, au vu des dernières informations relatives à la prise en charge à domicile ou en structure de soins des cas de COVID 19 suspectés ou confirmés, nous souhaiterions également disposer de recommandations actualisées concernant à la fois les modalités de prise en charge, dans les différents secteurs de l'offre de soins (ville, établissements de santé en hospitalisation conventionnelle et réanimation, soins de suite et réadaptation, établissements médico-sociaux), en particulier les traitements médicamenteux étiologiques et préventifs ainsi que les dispositifs médicaux nécessaires à mettre en œuvre à chaque phase de la maladie eu égard à l'évolution des connaissances et des enseignements de la première vague épidémique. Votre analyse pourra préciser les stratégies de prise en charge précoce visant à limiter les formes graves et les hospitalisations.

Je souhaite pouvoir disposer de vos préconisations concernant les molécules citées dans le 1^{er} paragraphe pour le 2 novembre 2020. S'agissant de la mise à jour des recommandations de prise en charge dans les différents secteurs de l'offre de soins, votre avis est attendu pour le 5 novembre 2020.

Je vous prie d'agrérer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Amitiés,

Jérôme

Professeur Jérôme SALOMON

Directeur général de la Santé. Directeur de crise

PARIS 07 SP, FRANCE www.solidarites-sante.gouv.fr



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Direction générale
de la santé**

Annexe 2

Claire ANDREJAK, CHU Amiens, SPLF
Dominique BONNET-ZAMPONI, CS 3SP
Daniel CAMUS, HCSP, Cs MIME
Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME
Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME, Pilote
Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME
Catherine LEPORT, CHU Bichat
Bruno LINA, CNR des Virus des infections respiratoires (dont la grippe)
Charles-Edouard LUYT, APHP, La Pitié Salpêtrière
Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME
Nathalie MORGENSZTEJN, ANSM
Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME
Henri PARTOUCHÉ, HCSP, Cs MIME
Christian RABAUD, HCSP, Cs MIME
Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME
Christophe RAPP, HCSP, Cs MIME
Nadia SAIDANI, CH Cornouaille, groupe SPILF Emergences
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
Marc LEONE, SFAR
Xavier LESCURE, APHP, Bichat
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 : définitions des types d'oxygénothérapie

- Oxygénothérapie conventionnelle : oxygénothérapie de débit inférieur à 15 l/min, délivrée par canule nasale, lunettes simples, masque facial avec ou sans réservoir ;
- Oxygénothérapie à haut débit : oxygénothérapie de débit supérieur à 15l/min, administrée par un dispositif spécifique permettant l'humidification et le réchauffement des gaz inspirés ;
- Assistance ventilatoire non invasive : CPAP, ventilation non-invasive à pression positive.

Annexe 4 : adaptation de la posologie du remdésivir selon le RCP (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_fr.pdf)

Adaptation à l'âge :

Il n'y a pas d'adaptation nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Le remdésivir n'a pas été évalué chez les patients de moins de 12 ans (et pesant moins de 40 kg) ; on note que, bien que le traitement soit indiqué à partir de 12 ans, il n'existe pas, à notre connaissance, de résultats détaillés disponibles de l'utilisation pédiatrique du remdésivir, y compris dans les essais cliniques ayant pour critère d'inclusion l'âge ≥ 12 ans [74]. L'essai clinique de Phase II/III nommé CARAVAN, en cours de recrutement, évalue les caractéristiques pharmacocinétiques, de sécurité, de tolérance et d'efficacité du remdésivir chez l'enfant (NCT04431453).

Adaptation à la fonction rénale :

La pharmacocinétique du remdésivir n'a pas été évaluée chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Toutefois, le RCP indique que des patients avec un DFGe ≥ 30 ml/min ont reçu du remdésivir pour le traitement de Covid-19 sans adaptation de la posologie.

Le remdésivir ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min, du fait du risque d'accumulation d'un excipient (sulfobutyle éther β -cyclodextrine de sodium, excipient éliminé par voie rénale).

Par conséquent le DFGe doit être estimé chez tous les patients devant être traités par remdésivir.

Une série de 3 patients hémodialysés traités par dose standard de remdésivir 5 jours de suite a été décrite [96]. La demi-vie plasmatique du remdésivir apparaît chez ces patients être 2 fois plus longue que chez le patient volontaire sain (2h vs 1h). La concentration plasmatique en métabolite actif (GS-441524) apparaît être 10 fois plus élevée que chez le volontaire sain à J5, témoignant d'une accumulation. Ce même métabolite actif est éliminé à hauteur de 45-49% chez ces patients hémodialysés. Des données supplémentaires sont nécessaires afin d'adapter si possible les posologies de remdésivir chez le patient hémodialysé.

Adaptation à la fonction hépatique :

La pharmacocinétique du remdésivir n'a pas été évaluée chez les patients insuffisants hépatiques. La surveillance hépatique doit donc être particulièrement étroite chez ces patients.

Femmes enceintes :

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du remdésivir chez la femme enceinte. Par conséquent, le remdésivir ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec ce médicament.

On note toutefois que les registres d'usage à titre compassionnel font état entre le 21/03 et le 16/06/2020 d'un nombre limité de femmes enceintes (n=67) ou en post-partum immédiat (n=19) qui ont été traitées par remdésivir à la posologie standard recommandée et pour une durée de 10 jours [97]. Le taux rapporté de guérison était élevé : à J28, parmi les femmes enceintes ou en post-partum immédiat, respectivement 96 et 89% avaient réduit leurs besoins en oxygène, 93 et 89% des patientes sous ventilation mécanique étaient extubées, 93 et 89% avaient guéri, 90 et 84% étaient sorties de l'hôpital. Le taux d'effets secondaires sévères était faible. Sur les 45 accouchements réalisés à l'hôpital, tous les nouveau-nés étaient vivants. Une fausse couche à 17 semaines de grossesse était déplorée chez une patiente usagère de drogue IV, en contexte d'endocardite tricuspidienne documentée à *Staphylococcus aureus* [96].

Annexe 5 : avis de la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS)

Les établissements de santé sont autorisés à utiliser la spécialité dans ce cadre, par dérogation aux dispositions de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique. Il est à noter que tout nouvel avis de la HAS notamment suite à la prise en compte de nouvelles données pourra faire évoluer l'intérêt du recours à ce médicament. L'attention des prescripteurs est attirée sur le fait qu'une analyse de sécurité est actuellement en cours au niveau européen pour évaluer des cas d'insuffisance rénale aiguë rapportés chez des patients traités par remdésivir pour le Covid-19. Dans l'attente de cette évaluation, il est rappelé que le remdésivir ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFGe) < 30ml/min et que le patient doit faire l'objet d'une surveillance rénale pendant le traitement. En effet, la toxicité rénale fait partie des éléments mentionnés dans le plan de gestion des risques (PGR) liés au traitement comme un risque potentiel important nécessitant la collecte d'informations supplémentaires. L'Agence européenne (EMA) indique qu'une surveillance renforcée de l'innocuité du produit a été mise en place incluant une analyse mensuelle des déclarations d'effets indésirables liés au traitement. Il est donc important que tout effet indésirable suspecté soit déclaré auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr. Les éléments relatifs à l'AMM, dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP), sont consultables à l'adresse suivante : <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1459.htm>.

- Avis de la commission de transparence de la HAS du 16 septembre 2020 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/veklury_16092020_avis_ct18745.pdf)
- Avis favorable au remboursement uniquement dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40kg, hospitalisés pour le Covid-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit et aux posologies de l'AMM
- Avis défavorable au remboursement dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40kg, hospitalisés pour le Covid-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO).
- Le maintien de cet avis est conditionné à la soumission de données à J28 notamment des données de mortalité de l'étude américaine ACTT dès leur disponibilité et au plus tard en octobre 2020.
- En date du 31 aout 2020, le laboratoire Gilead a retiré sa demande de remboursement de la spécialité VEKLURY® (remdésivir).
- Cet avis rendu sur la demande d'inscription, par la firme Gilead, de la spécialité VELKURY® (remdésivir) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication d'AMM obtenue le 3 juillet 2020 « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) chez les adultes et adolescents (âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie », indications incluant donc tous les patients oxygено-requérants, qu'ils soient sous ventilation ou non, conclut que « le remdésivir n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints du Covid-19 ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie à faible débit », et que « le service médical rendu par le remdésivir est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour le Covid-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extra-corporelle ».
- Il souligne que les données ne permettent pas de conclure de manière robuste sur l'efficacité selon le stade de la maladie ni sur la durée optimale de traitement.

Annexe 6 : Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV-2 (recommandations thérapeutiques spécifiques limitées aux médicaments cités dans cet avis)

- Aucun traitement antiviral spécifique n'a démontré son efficacité. 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.
- 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.

La prise en charge du SARS-CoV-2 n'est à ce jour pas définitivement déterminée et repose sur les potentielles thérapeutiques évaluées lors des épidémies de SARS-CoV en 2003 et de MERS-CoV en 2013 [98,99]. Ce chapitre a pour but de donner les éléments de la littérature supportant les différentes possibilités thérapeutiques disponibles en cas d'admission d'un patient aux soins intensifs pour une infection à SARS-CoV-2 et de proposer un algorithme de prise en charge en fonction de la sévérité. La discussion repose sur l'avis récemment publié du haut conseil de santé publique et les données récentes de la littérature [11].

Il est important de souligner que les recommandations actuelles ne reposent que sur **un faible niveau de preuve**, ne peuvent-être considérées comme opposables. Dans ce document nous avons fait le choix de ne conserver que les **publications peer-reviewed**. Parmi les difficultés majeures rencontrées, on soulignera l'extrême hétérogénéité des populations étudiées (oxygéno-dépendantes, intubés, ...) et la grande variabilité des critères d'évaluation avec des objectifs combinant ou reposant sur les données cliniques, virologiques, ou de mortalité.

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 (NCT04315948), 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* remdésivir, 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

(<https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/procedures/rpmo-ethique-rea-covid-19-vf-24-corr26-mar20-2.pdf>).

L'ensemble des molécules qui sont proposées peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Ces interactions peuvent être évaluées sur le site suivant : <http://www.covid19-druginteractions.org/>

1. Molécules avec un faible niveau de preuve d'efficacité

a) Remdésivir

Le Remdésivir est un analogue de l'adénosine ayant montré une activité *in vitro* sur SARS-CoV, MERS-CoV [66] et SARS-CoV-2 [47]. Des données obtenues sur le MERS-CoV dans un modèle de macaque ont confirmé son efficacité *in vivo* en prophylaxie et en thérapeutique plaçant repositionnant cette drogue dans les thérapeutiques potentielles de l'infection sévère à SARS-CoV-2 [70]. Toujours dans l'infection à MERS-CoV, cette molécule a démontré *in vitro* et dans un modèle murin une activité supérieure à l'association lopinavir-ritonavir [69].

Une étude randomisée double aveugle contre placebo multicentrique a étudié 237 patients, 158 sous remdésivir et 79 contrôles [37]. Les résultats n'ont pas montré de différence significative sur la vitesse d'amélioration des patients de façon globale, une tendance a été observée pour ceux traités précocement sans atteindre la significativité statistique.

L'essai clinique ACTT-1, financé par le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), essai randomisé, en double-aveugle, contrôlé contre placebo, évaluant l'efficacité du remdésivir, concluait en analyse intermédiaire, avant la fin du suivi prévu de 29 jours, à une diminution du temps à l'amélioration clinique (11 jours versus 15 jours pour le placebo, avec une différence significative uniquement en sous-groupe chez les patients non graves, avec un critère de jugement principal modifié au cours de l'étude) [72]. Le délai d'administration médian de 9 jours paraît tardif pour une action antivirale, et les traitements concomitants autorisés dans le design de l'étude (antiviraux ou immunomodulateurs) ne sont pas rapportés.

Un essai randomisé ouvert de phase 3, financé par Gilead (NCT04292899), comparant l'efficacité d'un traitement de 5 jours versus 10 jours de remdésivir, a été conduit chez des patients hospitalisés pour Covid-19 présentant une saturation en air ambiant $\leq 94\%$ [38]. Cependant, l'absence de groupe contrôle placebo ne permet pas de conclure à une efficacité du remdésivir. D'autre part, du fait d'écart de protocole (non-respect des critères d'exclusion initiaux avec l'inclusion de patients sous ventilation mécanique, de l'évidence d'une différence préexistante entre les 2 groupes en analyse intermédiaire à J5), il n'est pas possible de conclure à une différence d'efficacité entre les 2 durées de traitement.

Vu l'importance de l'étude SOLIDARITY, essai clinique international adaptatif randomisé, ouvert à 5 bras et malgré sa publication en pre-print (absence de relecture par les pairs), accepté pour publication dans le NEJM, les résultats de cette étude ont été retenus : ils confirment l'absence d'efficacité du remdésivir sur la mortalité dans le traitement des infections à SARS-CoV-2. L'inclusion multicentrique de 2750 patients traités par remdésivir et 2708 patients traités par traitement standard (standard of care SOC) sur 405 hôpitaux de 30 pays, l'analyse de survie montre un taux de mortalité à J28 de 12,9 % selon Kaplan-Meier dans le bras remdésivir vs 12,7 % dans le bras SOC (RR=0,95, 0,81-1,11, p=0,50 ; 301/2743 vs 303/2708).

Sur la base de la stratification sur le critère ventilatoire à l'admission qui ne mettait en évidence aucun bénéfice dans le sous-groupe des patients ventilés, mais un bénéfice atteint non significatif dans le sous-groupe de patients non ventilés), la poursuite du bras remdésivir est en discussion pour la consolidation des données.

Des augmentations transitoires d'ALAT et/ou ASAT ont été rapportées, dont certaines étaient associées à des élévarions réversibles et d'intensité légère du temps de prothrombine. Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée au cours du traitement par Remdésivir.

En l'état actuel des connaissances, aucune étude ne justifie l'utilisation du remdésivir en secteur de soins intensifs en dehors du cadre réglementaire des essais cliniques.

b) Hydroxychloroquine

L'activité antivirale *in vitro* et *in vivo* sur modèle animal murin de cette molécule antipaludique (et son dérivé hydroxylé) a été montrée pour divers virus incluant le coronavirus OC43 [41], l'entérovirus EV-A71 [100], Zika virus [42] et le virus de la grippe A/H5N1[43]. Aucune amélioration clinique n'a cependant pu être mise en évidence au cours d'essais cliniques randomisés contrôlés dans la prévention de la grippe [44], ou le traitement de la dengue [45] ou du chikungunya [46].

De nombreux essais thérapeutiques ont été mis en place afin de déterminer l'intérêt de l'utilisation de cette molécule aussi bien pour une utilisation prophylactique (pré ou post exposition) que thérapeutique. Seul un petit nombre de ces études ont effectué une randomisation et une comparaison avec un groupe contrôle.

Concernant les études menées chez les sujets hospitalisés, dans un travail réalisé parmi des patients présentant un tableau de COVID-19 modéré ou sévère [31] il n'a pas été observé de différence sur le critère de jugement principal entre le groupe recevant l'HCQ en plus du traitement standard et celui recevant uniquement le traitement standard. Enfin, l'étude RECOVERY [57], menée chez 4717 patients n'a pas retrouvé de différence sur la mortalité à 28 jours entre le groupe ayant reçus de l'HCQ en plus des traitements standard et le groupe ayant bénéficié du traitement standard seul.

On notera également que l'essai clinique adaptatif Solidarity, mené par l'OMS, a clôturé le bras HCQ en juillet dernier après l'analyse intermédiaire des données relatives au traitement HCQ par rapport au traitement standard.

Au total, à la lumière des données actuellement publiées dans la littérature scientifique, l'emploi de l'hydroxychloroquine dans le cadre du traitement de patients présentant une infection par le SARS-CoV-2 hospitalisés en unité de soins intensifs ou en réanimation n'est pas recommandé dans les formes sévères. On notera qu'il n'existe, à ce jour, aucune indication de cette molécule dans les autres formes moins sévères de la maladie.

2. Traitements expérimentaux / en cours d'évaluation

a) Tocilizumab

Les formes les plus sévères d'infection sont accompagnées d'une « tempête cytokinique » avec en particulier des taux élevés d'interleukine 6 [76]. Le Tocilizumab est indiqué dans le traitement des syndromes sévères de libération de cytokines induits par les lymphocytes CAR-T et pourrait dans ce contexte présenter une alternative thérapeutique intéressante aux antiviraux classiques.

Trois études prospectives randomisées sont actuellement publiées. La première étude monocentrique randomisée a été publiée par Hermine et al, sur un collectif de 131 patients non ventilés avec des infections modérées à sévères nécessitant au moins 3L/min d'oxygène [77]. Les patients recevaient soit du tocilizumab soit un traitement standard. Aucune différence de mortalité n'a été observée entre les deux groupes. Un second travail randomisé ouvert en Italie dans 24 hôpitaux a inclus un total de 126

patients et comparé tocilizumab versus traitement standard [78]. Les patients inclus devaient présenter un ratio PaO₂/FiO₂ entre 200 et 300 mmHg. L'évaluation était réalisée sur un critère composite associant admission aux soins intensifs, recours à la ventilation mécanique, aggravation de l'oxygénation, et décès. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes.

Pour terminer, une étude randomisée en double aveugle contre placebo a inclus des patients présentant au moins deux des éléments suivants : fièvre, infiltrat pulmonaire, oxygène administré pour maintenir une SaO₂ >92 %. Deux cent quarante-trois patients ont été inclus avec un ratio 2 :1, l'administration de tocilizumab n'a pas permis de prévenir l'intubation ou le décès chez ces patients [80].

Sur l'ensemble de ces données et en l'absence d'études additionnelles avec un bon niveau de preuve, les deux études randomisées n'ont pas montré de bénéfice à la prescription de tocilizumab. Cette molécule ne doit donc, en l'état, pas être prescrite en dehors d'un essai clinique approuvé.

Annexe 7 : Glossaire

- Randomisation : Tirage au sort de sujets pour les répartir au hasard dans deux ou plusieurs groupes devant faire l'objet d'une comparaison.
- Tirage au sort : Choix fait au hasard d'un ou de plusieurs individus extraits d'une population cible ; synonyme de randomisation.
- Bras : Terme souvent utilisé dans les études randomisées pour désigner chacun des groupes comparés.
- Biais de confusion : Biais dans le calcul de l'effet d'un traitement ou d'un facteur de risque principal, par défaut de comparabilité des groupes sur une ou plusieurs variables appelées facteurs de confusion.
- Groupes comparatifs (ce n'est pas une expression correcte ; il faudrait parler de groupes comparés, ce qui n'a pas besoin d'être défini) ; à moins que cela soit utilisé comme anglicisme du terme « comparator » ; il faudrait alors l'appeler « groupe de référence » : Dans les essais randomisés et les autres études comparatives de l'effet d'un nouveau traitement, groupe ne recevant pas le traitement évalué et servant de groupe de comparaison.
- Essais contrôlés : Étude comparant des groupes d'individus exposés à divers traitements, dont les investigateurs veulent comparer les effets en rendant les groupes comparables vis-à-vis de tous les facteurs de confusion ; idéalement, ce contrôle est fait par tirage au sort.
- Essais en double insu ou double aveugle : Essais dans lesquels a été mise en œuvre une procédure visant à cacher le traitement administré aux personnes incluses et aux personnels de soin, permettant ainsi un jugement non biaisé des critères d'analyse.
- Statistiquement significatif : Se dit d'un résultat observé dans un échantillon, dont la valeur est jugée comme incompatible avec une hypothèse posée a priori à propos de la vraie valeur dans la population source. L'éloignement des observations par rapport à cette hypothèse est jugé en comparant une probabilité, la valeur P, à un seuil fixe, habituellement 5 %.
- Biais : Distorsion de l'estimation de l'effet d'un traitement, liée soit à une erreur dans la sélection des observations, soit dans la qualité des mesures faites ou à un défaut de comparabilité des groupes.
- Biais d'immortalité : Biais observé dans les études thérapeutiques comparant des cohortes de sujets exposés à un traitement à des sujets non exposés, quand la période entre le début du suivi et le début du traitement est considérée à tort comme une période d'exposition ou car elle est exclue de l'analyse.
- Clause d'ambivalence : Principe éthique justifiant l'expérimentation dans le domaine de la santé, selon lequel l'état des connaissances, au moment où la participation à l'expérimentation est proposée aux individus, ne permet pas de décider s'il est préférable d'être exposé au traitement expérimental ou au traitement servant de référence.
- Objectif défini a priori : Question de recherche fondée sur une hypothèse explicite définie dans le protocole de l'étude, avant son début ; par opposition aux objectifs fondés sur une hypothèse soulevée à la vue des résultats, après que l'étude ait été menée.
- Étude observationnelle : Caractérise une étude qui est fondée sur des observations ; terme habituellement utilisé pour caractériser les études non-expérimentales.

- Technique d'appariement : Procédé qui consiste à choisir, pour chaque individu dans un groupe, un individu de comparaison ayant les mêmes caractéristiques vis-à-vis d'un ou plusieurs facteurs de confusion ; cette technique peut être mise en œuvre a priori, lors de la conception de l'étude et de la sélection des individus, ou a posteriori, lors de l'analyse des données ; dans ce dernier cas, il s'agit d'un cas spécial de technique d'ajustement.
- Technique d'ajustement : Prise en compte, par des modèles mathématiques, de l'effet d'un ou plusieurs facteurs de confusion (cf. définition ci-dessus), pour aboutir à des résultats corrects. L'ajustement peut aussi consister à prendre en compte le fait que de nombreuses hypothèses puissent être explorées dans certaines études.
- Analyse multivariée : Se dit des techniques d'ajustement quand le modèle mathématique prend en compte plusieurs facteurs ou variables.
- Score d'appariement : Caractérise des techniques d'appariement dans lesquelles le choix des individus de comparaison, au lieu d'être fait sur les valeurs de chacun des facteurs de confusion se fonde sur la valeur d'un score calculé à partir de ces valeurs.
- Score de propension : Cas particulier de la technique des scores d'appariement, dans lequel le score est calculé à partir des variables qui sont associées à l'exposition, donc aux médicaments comparés.

Avis produit

Le 25 novembre 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr