

**FICHE**

# Veille des études cliniques publiées pour certains médicaments du COVID19

Publiée le 20 mai 2020

Mise à jour le 18 juin 2020

Face à la pandémie de COVID-19 due au nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), l'espoir d'un traitement curatif et préventif efficace est à la fois très fort et légitime.

La recherche française et internationale s'est mobilisée avec une rapidité inédite, et plusieurs médicaments sont étudiés, dont certains déjà utilisés dans d'autres maladies. Il s'agit notamment de traitements antiviraux, antirétroviraux, immunomodulateurs ou de vaccins. Néanmoins à ce jour, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer quels sont les traitements efficaces, à quel stade de la maladie ils devraient être prescrits et quelle est la stratégie préférentielle.

En effet, aucun médicament ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ni même d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans la prise en charge à visée curative ou préventive (prophylaxie pré ou post exposition ou vaccination) du COVID-19.

De très nombreux essais cliniques, en particulier en traitement des formes modérées à sévères ainsi qu'en prophylaxie pré ou post exposition, sont en cours en France et dans le monde. Leurs résultats sont fortement attendus.

À titre dérogatoire et temporaire, des recommandations thérapeutiques de prise en charge curative ont été élaborées par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), les 5 et 23 mars 2020<sup>1</sup>, suivies de décrets pris dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire<sup>2</sup>. Le recours à l'hydroxychloroquine et au lopinavir/ritonavir a ainsi été autorisé dans les formes sévères de COVID-19, uniquement en milieu hospitalier et après décision collégiale. Le 26 mai 2020, le HCSP a modifié ses recommandations sur l'hydroxychloroquine après analyse des recommandations internationales relatives à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le COVID-19, les publications sur le sujet, dont l'article du Lancet<sup>3</sup>, des rapports des centres régionaux de pharmacovigilance rapportant des effets secondaires potentiellement graves, en particulier cardiovasculaires, en lien avec l'utilisation de ce médicament. Le HCSP recommande désormais :

<sup>1</sup> HCSP. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). 23 mars 2020

<sup>2</sup> Décrets n° 2020-314 du 25 mars 2020 et n° 2020-337 du 26 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

<sup>3</sup> Mehra MR et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet. Published Online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

- « de ne pas utiliser l'hydroxychloroquine (seule ou associée à un macrolide) dans le traitement du Covid-19
- d'évaluer le bénéfice/risque de l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans les essais thérapeutiques
- de renforcer la régulation nationale et internationale des différents essais évaluant l'hydroxychloroquine dans le Covid-19. »

Le HSCP a également recommandé, le 27 avril 2020, l'utilisation du plasma de convalescents lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai thérapeutique n'est pas possible, en particulier pour des raisons d'éloignement géographique, en retenant les mêmes indications que celles définies par les critères d'inclusion dans les essais thérapeutiques en cours en France c'est-à-dire les formes modérées ou sévères de COVID-19, sur décision médicale collégiale au niveau de l'unité de soins où le patient est pris en charge.

Le 18 mai 2020, le HCSP<sup>4</sup> a publié un avis relatif à l'usage des anti-infectieux dans le COVID-19. Il recommande, de manière générale, qu'aucune antibiothérapie ne soit prescrite chez un patient présentant des symptômes rattachés à un COVID-19 confirmé (en dehors d'un autre foyer infectieux documenté) du fait du caractère exceptionnel de la co-infection bactérienne..

Le 3 avril 2020, puis le 11 mai 2020 dans des indications élargies<sup>5</sup>, l'agence européenne du médicament (EMA) a recommandé l'usage compassionnel du remdesivir au sein de l'Union européenne<sup>6,7</sup>. De son côté, le 1er mai 2020, la FDA a autorisé l'utilisation du remdesivir, sur la base des résultats préliminaires de l'étude Adaptive COVID-19 Treatment Trial du NIAID<sup>8</sup> (cf ci-dessous). Le 8 juin 2020, l'EMA<sup>9</sup> a annoncé avoir débuté l'évaluation d'une demande d'AMM conditionnelle pour le remdesivir.

À noter que les Académies de Médecine, des Sciences et de Pharmacie<sup>10</sup> ont publié un avis tri-académique sur les « essais cliniques au cours de la pandémie Covid-19 : Cibles thérapeutiques, exigences méthodologiques, impératifs éthiques ».

Consciente des enjeux, et en parallèle de ses missions sur l'évaluation des médicaments, la HAS conduit une veille scientifique des résultats des études cliniques publiées sur les candidats médicaments dans le COVID-19 retenus comme « plausiblement » évaluables dans des délais courts.

Le caractère très dynamique de la recherche mondiale implique une évolutivité forte de cette veille.

**Avertissement** : La HAS s'organise pour être en capacité d'évaluer en urgence ces médicaments en vue de leur prise en charge par la collectivité, dès que des données exploitables seront disponibles et qu'elle sera saisie.

Le présent document constitue une veille sur les études réalisées sur certains médicaments contre le COVID-19 ; il ne constitue pas une analyse de ces études en vue d'une décision et ne saurait préjuger en aucune manière des évaluations qui pourraient être menées par la commission de la transparence (CT) dans le cadre d'une demande de prise en charge par la solidarité nationale. En

<sup>4</sup> HCSP. Avis relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19. 18 mai 2020.

<sup>5</sup> EMA. 11 May 2020. EMA recommends expanding remdesivir compassionate use to patients not on mechanical ventilation.

<sup>6</sup> EMA. 3 April 2020. EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19

<sup>7</sup> EMA. 3 April 2020. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for remdesivir available for compassionate use.

<sup>8</sup> National Institute of Allergy and Infectious Diseases

<sup>9</sup> EMA. EMA receives application for conditional authorisation of first COVID-19 treatment in the EU. 8/06/2020.

<sup>10</sup> Académies de Médecine, des Sciences, de Pharmacie. Essais cliniques au cours de la pandémie Covid-19: Cibles thérapeutiques, exigences méthodologiques, impératifs éthiques. Avis tri-académique. 29 mai 2020.

outre, compte tenu du nombre des publications concernant le COVID-19, cette veille ne prétend pas à l'exhaustivité ; le fait qu'une étude soit ou non mentionnée dans le document ne saurait donc non plus préjuger d'une appréciation sur sa qualité ni de sa future prise en compte dans les travaux de la CT.

## De nombreux traitements sont à l'étude en France et dans le monde dans le traitement du COVID et la prophylaxie pré ou post exposition

Des centaines d'essais cliniques sont actuellement en cours sur une vingtaine de molécules (clinicaltrials.gov) dont plusieurs médicaments déjà disponibles dans d'autres indications et « repositionnés ».

Ces essais peuvent être internationaux notamment l'essai européen DisCoVeRy promu par l'INSERM, qui randomise en ouvert 3 100 patients hospitalisés, en 5 groupes de 620 patients (dont 800 patients inclus en France) et compare remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir + Interféron  $\beta$ -1a, hydroxychloroquine et le traitement standard. Les résultats publiés à ce jour sont les suivants.

### REMDESIVIR

Ce médicament est un antiviral à large spectre, utilisé par voie IV dans les essais cliniques ; il n'a pas encore d'AMM en France ou à l'étranger et l'EMA a annoncé avoir débuté l'évaluation d'une demande d'AMM conditionnelle le 8 juin 2020. En date du 15 juin 2020, le HCSP a diffusé un avis relatif à la répartition des doses de remdesivir pour les patients atteints de COVID-19, reprenant notamment les données de la littérature disponibles concernant le rationnel d'utilisation, l'efficacité et la tolérance du remdesivir dans l'infection à SARS-CoV-2<sup>11</sup>.

Ce médicament est étudié en traitement curatif et plusieurs études de phase III (dont DisCoVeRy) sont en cours.

Une étude<sup>12</sup> chinoise randomisée (ratio 2:1), en double-aveugle, ayant inclus 237 patients hospitalisés avec infection confirmée à SARS-CoV-2 a comparé remdesivir IV (200 mg à J1, puis 100 mg de J2 à J10) à un placebo. Les patients pouvaient recevoir du lopinavir-ritonavir, de l'interféron et des corticostéroïdes. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice du remdesivir par rapport au placebo en termes de délai d'amélioration clinique (HR = 1,23 ; IC95% [0,87 à 1,75], NS). Des événements indésirables ont été rapportés chez 102/155 (66%) patients du groupe remdesivir versus 50/78 (64%) patients du groupe placebo.

Une étude<sup>13</sup> internationale randomisée, en double aveugle, réalisée par le NIAID ayant inclus 1 063 patients hospitalisés atteints d'une infection respiratoire basse à SARS-CoV-2, a comparé remdesivir IV (200 mg à J1, puis 100 mg de J2 à J10) à un placebo. Les résultats mettent en évidence une supériorité du remdesivir par rapport au placebo en termes de délai de récupération (critère de jugement principal), avec 11 jours dans le groupe remdesivir versus 15 jours dans le groupe placebo (RR = 1,32 ; IC95% [1,12 à 1,55], p<0,001). Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité à 14 jours entre les 2 groupes avec 7,1% dans le groupe remdesivir versus 11,9% dans le groupe placebo (HR=0,70 ; IC95% [0,47 à 1,04], NS) (critère de jugement secondaire).

<sup>11</sup> HCSP. Rapport relatif à la répartition des doses de remdesivir pour les patients atteints de Covid-19. 15 mai 2020.

<sup>12</sup> Yeming W, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. Published Online April 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

<sup>13</sup> J.H. Beigel et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *NEJM*. This article was published on May 22, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764

Une étude de phase III (étude SIMPLE)<sup>14</sup> a comparé 2 posologies de remdesivir (200 mg à J1 puis 100 mg jusqu'à J5 [n=200] ou J10 [n=197]) chez des patients atteints de COVID-19 sévère, sans groupe témoin. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement en termes d'amélioration clinique à J14 d'au moins 2 points sur l'échelle ordinale. Cependant, sans contrôle placebo, l'efficacité et la durée optimale de traitement ne peuvent être déterminées.

Une étude observationnelle<sup>15</sup> sur l'utilisation compassionnelle du remdesivir (200 mg administrés par voie intraveineuse le premier jour, suivi de 100 mg par jour pendant les 9 jours restants du traitement) chez 61 patients hospitalisés pour COVID-19 rapporte une amélioration clinique chez 36 des 53 patients analysables (68 %). L'absence de groupe contrôle rend difficile l'appréciation de l'effet du remdesivir et les auteurs concluent à la nécessité de mettre en place des essais contrôlés pour évaluer l'efficacité du remdesivir.

### **LOPINA VIR/RITONAVIR (± interféron bêta-1b + ribavirine)**

L'association fixe lopinavir/ritonavir per os (KALETRA®) dispose actuellement d'une AMM dans le traitement de l'infection à VIH chez l'enfant et l'adulte.

Des études cliniques de phase III (dont l'étude DisCoVeRy), évaluent l'efficacité et la tolérance de l'association lopinavir/ritonavir en curatif ou en prophylaxie post exposition (6 études mentionnées dans [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) au 06/05/2020).

Une étude<sup>16</sup> monocentrique chinoise randomisée, ouverte, ayant inclus 199 patients atteints d'une infection respiratoire à SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR et hypoxémiques (SaO<sub>2</sub> < 94 %) a comparé lopinavir/ritonavir à la dose de 400 mg/100 mg + traitements standards (99 patients) versus traitements standards (100 patients) pendant 14 jours. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les 2 groupes en termes de délai d'amélioration clinique (critère de jugement principal), (HR = 1,24 ; IC95% [0,90-1,72], NS). Ce délai a été de 16 jours après randomisation dans les deux groupes.

À noter qu'une étude chinoise de phase II<sup>17</sup> ouverte ayant randomisé 127 patients (86 traités par une trithérapie interféron bêta-1b, lopinavir-ritonavir, ribavirine versus 41 patients traités par lopinavir-ritonavir) suggère l'efficacité de la trithérapie en termes de réduction du délai de négativation virologique par rapport au groupe contrôle lopinavir-ritonavir (7 jours versus 12 jours, HR = 4,37, p = 0,001), d'amélioration clinique du score SOFA (3 jours versus 8 jours, HR = 1,89, p=0,041) et de réduction de la durée d'hospitalisation (9 jours versus 14 jours, HR = 2,72, p = 0,016). Une étude de phase III semble nécessaire pour valider ce résultat.

### **HYDROXYCHLOROQUINE +/- associée (dont azithromycine)**

L'hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) per os dispose aujourd'hui d'une AMM dans des maladies auto-immunes inflammatoires (lupus, polyarthrite rhumatoïde et lécite) ; l'azithromycine commercialisé sous différentes formes et différents noms de marque, est un antibiotique de la classe des macrolides

<sup>14</sup> Goldman JD et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med, 2020.

<sup>15</sup> Grein J, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. New Eng J Med. 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016>

<sup>16</sup> Cao et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, NEJM. 2020

<sup>17</sup> Hung et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020. Published online [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)

disposant d'une AMM dans des indications très variées incluant les infections respiratoires basses et hautes.

Des études cliniques comparatives de phase III sont en cours. Elles évaluent l'efficacité de l'hydroxychloroquine (HCQ), seule ou en association à des antiviraux ou à l'azithromycine, dans le traitement de l'infection par le virus SARS-CoV-2, et à différents stades de la maladie (par exemple DisCoVery, HYCOVID, COVIDOC). Des études sont également en cours en prophylaxie pré ou post exposition, chez des soignants notamment (par exemple PREP COVID en France).

En traitement curatif, les résultats de quatre études cliniques documentant l'efficacité de l'hydroxychloroquine seule ou associée, ont été identifiés :

- une étude monocentrique française<sup>18</sup> a suggéré l'intérêt de l'hydroxychloroquine 600 mg/j (3x200 mg) pendant 10 jours sur la négativation du prélèvement nasal à J6, chez 14 /20 patients adultes COVID-19 hospitalisés dans un centre versus 2/16 d'un groupe témoin composé de patients ayant des critères de non-inclusion ou ayant refusé de participer à l'essai ou suivi dans d'autres centres. L'azithromycine a été ajoutée au traitement selon la présentation clinique.
- une étude comparative<sup>19</sup>, chinoise, ayant inclus 62 patients hospitalisés pour COVID-19 sans signe de gravité, traités par hydroxychloroquine 400 mg/j (200 mgx2/jour) en association aux soins standards pendant 5 jours versus soins standards seuls rapporte une réponse favorable en termes de réduction de la durée de la fièvre de 1 jour (2,2 jours versus 3,2) et de la toux de 0,7 jour (2,4 versus 3,1), d'amélioration de l'atteinte pulmonaire par TDM (80,6% versus 54,8%) et d'absence d'aggravation (0/31 versus 4/31).
- une étude comparative<sup>20</sup>, chinoise monocentrique, ayant inclus 30 patients a conclu à l'absence de différence entre l'hydroxychloroquine 400 mg/j (1x400 mg) pendant 5 jours et les traitements standards en termes de négativation du prélèvement nasal à J7 (86,7% versus 93,3%, NS).
- une étude comparative<sup>21</sup> chinoise ayant inclus 150 patients hospitalisés avec COVID-19, quel que soit le niveau de sévérité, et traités par HCQ à dose élevée (1200 mg/j pendant 3 jours puis 800 mg/j pendant 2 à 3 semaines) en association aux soins standards (dont antiviraux) n'a pas montré un taux de conversion négatif plus élevé à 28 jours (85,4% versus 81,3%).

En traitement prophylactique, une étude réalisée versus placebo, réalisée aux États-Unis et au Canada ayant inclus 821 personnes (dont 2/3 de professionnels de santé) a comparé l'HCQ au placebo chez des patients ayant une exposition considérée comme « à haut risque » ou « à risque modéré » d'infection à COVID-19. L'HCQ a été administrée dans un délai de 4 jours après l'exposition à la posologie de 800 mg une fois, suivi d'une dose de 600 mg dans les 6 à 8 heures, puis 600 mg par jour pour 4 jours supplémentaires. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur l'incidence des infections à COVID-19 (définie par une infection confirmée en laboratoire ou maladie compatible avec COVID-19) (49/414 [11,8 %]) dans le groupe HCQ versus (58/407 [14,3 %]) ; différence absolue était de - 2,4 points (IC95% [ -7,0 ; 2,2] ; NS).

À ce stade, ces premiers résultats d'études sont préliminaires et ne semblent pas permettre de conclure sur l'efficacité de l'HCQ +/- azithromycine en traitement curatif en raison de résultats contradictoires (2 études positives et 2 études négatives) et de nombreuses limites méthodologiques (absence

<sup>18</sup> Gautret, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* (2020) doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

<sup>19</sup> Chen Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3.full.pdf>

<sup>20</sup> Chen J et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020, Vol. 49 Issue (1): 0-0.

<sup>21</sup> Wei Tang et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1849>

de groupe contrôle randomisé, faibles effectifs) ou en raison de différences importantes entre ces études (schémas d'administration, profil des patients inclus en termes de sévérité, durée de suivi, ...) ; ainsi qu'en traitement prophylactique (faible effectif, très peu de tests PCR réalisés pour confirmer les cas dans l'étude reposant sur la déclaration des participants).

Des études observationnelles sur l'utilisation de l'HCQ sont publiées. Quatre études rapportent des résultats jugés favorables par les auteurs :

- Une étude observationnelle<sup>22</sup> française ayant inclus 80 patients COVID-19 hospitalisés traités à l'IHU de Marseille par hydroxychloroquine + azithromycine, a rapporté chez 65 patients (81%) une réponse jugée favorable par les auteurs en termes de sortie d'hospitalisation ou d'unité de soins intensifs, avec une négativation de la PCR à J7 de 83% et de 93% à J8, une durée moyenne de séjour de 4,6 jours entre l'instauration du traitement et la sortie du service.
- Une cohorte<sup>23</sup> française de 1 061 patients atteints de COVID-19 traités de manière précoce (avant la survenue de complications) pendant au moins 3 jours avec l'association hydroxychloroquine et azithromycine, suivis pendant au moins 9 jours à l'IHU de Marseille. Les auteurs rapportent un « bon résultat » (défini par l'absence de persistance de l'excrétion virale, de décès ou transfert à l'unité de soins intensifs (USI) ou hospitalisation pendant 10 jours) chez 91,7% des patients et un « mauvais résultat clinique » (défini comme le décès ou le transfert en unité de soins intensifs ou hospitalisation pendant 10 jours ou plus) chez 4,3% des patients.
- Une cohorte française<sup>24</sup> de 3 737 patients atteints de COVID-19 suivis à l'IHU de Marseille, dont 3 054 (81,7%) traités par HCQ-AZ pendant au moins trois jours et 683 (18,3%) patients traités par « d'autres méthodes » (non détaillées dans la publication). Les auteurs rapportent que le traitement par HCQ-AZ a été associé à une diminution du risque de transfert aux soins intensifs ou de décès (HR= 0,19 [0,12-0,29]), une diminution du risque d'hospitalisation ≥ 10 jours (OR = 0,37 [0,26-0,51]) et une durée plus courte de l'excrétion virale (délai avant PCR négative : HR=1,27 [1,16-1,39]). Un allongement du QTc (> 60 ms) a été observé chez 25 patients (0,67%) conduisant à l'arrêt du traitement dans 3 cas. Aucun cas de torsade de pointe ou de mort subite n'a été observé.
- Une étude<sup>25</sup> rétrospective, chinoise, monocentrique, de 568 patients atteints d'une forme grave de la COVID-19 et hospitalisés avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère (PAO2 / FIO2 < 300) et besoin de ventilation mécanique, traités par HCQ (200 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours), décrit des résultats en termes de mortalité. La mortalité a été de 18,8% (9/48) pour les patients ayant reçu l'HCQ et de 45,8% (238/520) dans le groupe sans HCQ, soit une réduction relative du risque de décès de 59,0% (IC95% [25,6% à 77,4%]) et une réduction absolue du risque de 27,0% (IC95% [13,2% à 36,6%]). Il a été observé une action anti-inflammatoire de l'hydroxychloroquine sur le niveau d'IL6 entre le début et la fin du traitement, passant de 22,2 pg/ml à 5,3 (p=0,002). Les auteurs concluent que « le traitement par l'hydroxychloroquine est significativement associé à une diminution de la mortalité chez les patients gravement malades atteints de COVID-19 par l'atténuation de la tempête inflammatoire des cytokines ». En dehors même de son caractère observationnel, cette étude soulève plusieurs problèmes

<sup>22</sup> Gautret, P. et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. Disponible sur : <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>

<sup>23</sup> Million M. et al. Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France. Preprints.

<sup>24</sup> <https://www.mediterranee-infection.com/early-diagnosis-and-management-of-covid-19-patients-a-real-life-cohort-study-of-3737-patients-marseille-france/>

<sup>25</sup> Bo Yu et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 (In press). Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>

méthodologiques incluant l'absence de motif de prescription de l'HCQ à certains patients et non à d'autres. Elle rend plausible un effet de l'HCQ sur le taux de mortalité des patients atteints d'une forme grave de COVID-19 ; effet qui reste à confirmer par une étude de méthodologie rigoureuse (essais randomisé).

Six études rapportent des résultats qui ne confortent pas l'utilisation de l'hydroxychloroquine ± azithromycine :

- Une étude rétrospective<sup>26</sup> de 181 patients hospitalisés dans 4 hôpitaux français de l'APHP, ainsi que des analyses rétrospectives de deux études aux Etats-Unis (l'une sur 63 patients hospitalisés et l'autre sur 368 patients hospitalisés)<sup>27,28</sup>, n'ont pas mis en évidence de preuve de bénéfice de l'HCQ chez des patients hospitalisés en termes de taux de transfert en unité de soins intensifs, d'aggravation ou de décès.
- Une étude rétrospective<sup>29</sup>, américaine, monocentrique, de 1 376 patients hospitalisés atteints de COVID-19 avec atteinte respiratoire modérée à sévère, traités par HCQ, décrit des résultats en termes de mortalité ou d'intubation. Un total de 811 (58,9%) a reçu de l'HCQ et 565 n'en ont pas reçu. Il n'y a pas eu d'association significative entre l'utilisation d'HCQ et l'intubation ou le décès (HR = 1,04 ; IC95% [0,82 à 1,32]).
- Une étude rétrospective<sup>30</sup>, américaine, sur un effectif de 1 438 patients admis dans 25 hôpitaux dont le diagnostic COVID-19 a été confirmé en laboratoire, représentant 88,2 % des patients atteints de COVID-19 dans la région métropolitaine de New York. Parmi ces patients, 735 (51,1%) ont reçu de l'hydroxychloroquine + azithromycine, 271 (18,8%) ont reçu de l'hydroxychloroquine seule, 211 (14,7%) ont reçu de l'azithromycine seule et 221 (15,4%) n'ont reçu aucun médicament. Le traitement par l'hydroxychloroquine, l'azithromycine ou les deux médicaments associés, comparé à aucun des deux traitements, n'a pas été associé de manière significative à une différence de mortalité hospitalière.
- Une étude rétrospective<sup>3</sup> internationale réalisée sur les données de registres recueillies entre le 20 décembre 2019 et le 14 avril 2020 dans 671 hôpitaux, sur l'utilisation de l'HCQ ou de la chloroquine (CQ) avec ou sans macrolide (principalement azithromycine ou clarithromycine) pour le traitement du COVID-19. Un effectif de 96 032 patients hospitalisés (essentiellement d'Amérique du nord [65,9%] et d'Europe [17,3%]), avec une infection à SARS CoV-2 confirmée par PCR et ayant débuté leur traitement dans les 48 heures suivant leur admission a été inclus, dont 14 888 ayant reçu l'un des traitements étudiés (1 868 traités par CQ, 3 783 par CQ + macrolide, 3 016 par HCQ et 6 221 par HCQ + macrolide) et 81 144 n'ont reçu aucun des traitements étudiés (groupe témoin). Le traitement par CQ ou HCQ, en association ou non à un macrolide, était associé à un risque significativement plus élevé de mortalité à l'hôpital par rapport au groupe témoin (9,3% dans le groupe témoin; HCQ : 18,0%, HR = 1,4 IC95 % [1,2–1,5]; HCQ + macrolide : 23,8% HR = 1,5 [1,4–1,5]; CQ : 16,4%, HR = 1,4 [1,2–1,5]; CQ + macrolide : 22,2%, HR = 1,4 [1,3–1,5]) ; et à un risque significativement plus élevé d'arythmie ventriculaire de novo pendant l'hospitalisation (groupe témoin : 0,3% ; HCQ : 6,1%, HR = 2,4 [1,9–2,9]; HCQ + macrolide : 8,1%, HR = 5,1 [4,1-6,0]; CQ : 4,3%, HR = 3,6 [2,8-4,6]; et CQ + macrolide : 6,5% HR = 4,0 [3,4-4,8]). Suite à la publication de cette dernière étude, de nombreux scientifiques se

<sup>26</sup> Mahévas M et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data, BMJ 2020.

<sup>27</sup> <https://bibliovid.org/clinical-outcomes-of-hydroxychloroquine-in-hospitalized-patients-with-covid-19-a-302>

<sup>28</sup> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v1>

<sup>29</sup> Geleris J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 7.

<sup>30</sup> Rosenberg et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. Published online May 11, 2020.

sont interrogés sur sa méthodologie<sup>31,32</sup>, ce qui a conduit le Lancet à publier, le 2 juin, une mise en garde « expression of concern » pour alerter les lecteurs sur le fait qu'un audit indépendant sur la provenance et la validité des données est en cours. Le Lancet a annoncé le retrait de cette étude par suite de la rétraction de trois des quatre auteurs de l'étude<sup>33</sup>.

Deux rapports<sup>34</sup> du GIS EPI-PHARE ont estimé à plusieurs milliers le nombre de patients traités par HCQ en ambulatoire, hors essais cliniques et en dehors de toutes recommandations. L'ANSM et l'EMA ont diffusé des mises en gardes sur l'utilisation de l'HCQ en dehors de tout cadre réglementaire<sup>35</sup> et alerté sur les risques notamment cardiovasculaires<sup>36</sup> et neuropsychiatriques<sup>27</sup>.

L'utilisation de HCQ n'est pas aujourd'hui supportée par des données scientifiques solides en termes d'efficacité. Depuis le 26 mai 2020, et notamment suite à la publication de l'étude rétrospective internationale<sup>3</sup> et des signaux de pharmacovigilance, les recommandations du HCSP ne sont plus en faveur de son utilisation en dehors du cadre des essais cliniques.

L'ANSM a annoncé, par mesure de précaution, avoir lancé auprès des promoteurs évaluant l'hydroxychloroquine, une procédure de suspension des inclusions de patients dans tous les essais cliniques sur l'hydroxychloroquine réalisés en France<sup>37</sup> y compris en prophylaxie.

## D'autres molécules sont à l'étude

De nombreuses études sont en cours sur diverses classes thérapeutiques, notamment :

- ➔ **des anticorps anti-cytokines (anticorps monoclonal anti IL6 ou anti IL1) pour lutter contre « l'orage cytokinique » d'origine immunologique provoqué par le virus dans les formes graves de la maladie**

Une étude observationnelle<sup>38</sup> française rapporte des résultats encourageants avec l'anakinra (anti IL1) chez 52 patients atteints de forme grave de COVID-19 en termes de réduction du besoin d'admission en unité de soins intensifs pour ventilation mécanique invasive ou de décès (critère composite) survenus chez 13/52 (25%) patients du groupe anakinra et 32/44 (73%) patients du groupe historique (HR= 0,22 [IC 95% ; 0,11– 0,41]; p < 0,0001).

Une étude observationnelle<sup>39</sup> italienne portant sur 10 patients atteints de forme grave de COVID-19 rapporte également des résultats avec le canakinumab (anti IL1) en termes de réduction de la protéine C-réactive sérique et d'amélioration de l'oxygénation (rapport PaO2 FiO2).

Des résultats préliminaires non encore publiés ont été annoncés par communiqué de presse pour le tocilizumab (anti IL6)<sup>40</sup>.

<sup>31</sup> Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet Editor. Published: June 03, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31290-3)

<sup>32</sup> Covid-19: 146 researchers raise concerns over chloroquine study that halted WHO trial. BMJ 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2197> (Published 02 June 2020)

<sup>33</sup> APM. Retrait de l'article du Lancet montrant une surmortalité associée à la prise d'hydroxychloroquine. 5 juin 2020.

<sup>34</sup> <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Usage-des-medicaments-en-ville-durant-l-epidemie-de-Covid-19-point-de-situation-apres-cinq-semaines-de-confinement-Point-d-information>

<sup>35</sup> EMA. Reporting suspected side effects of medicines in patients with COVID-19. 24/04/2020.

<sup>36</sup> ANSM. Médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19 : une surveillance renforcée des effets indésirables - Point d'information. 10/04/2020.

<sup>37</sup> ANSM. COVID-19 : l'ANSM souhaite suspendre par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients - Point d'information. 26/05/2020.

<sup>38</sup> [www.thelancet.com/rheumatology](https://www.thelancet.com/rheumatology) Published online May 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)

<sup>39</sup> Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. Lancet Rheumatol. Published Online June 4, 2020.

<sup>40</sup> <https://www.aphp.fr/contenu/le-tocilizumab-ameliore-significativement-le-pronostic-des-patients-avec-pneumonie-covid>



### → des corticoïdes

Des résultats préliminaires non encore publiés de l'étude RECOVERY concernant la dexaméthasone (6 mg/jour pendant 10 jours) en termes de réduction de la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 ont été annoncés par communiqué de presse<sup>41</sup>.

### → des produits ciblant le virus tels que le plasma de convalescents

Enfin il est souligné, bien qu'il ne s'agisse pas d'un médicament, les résultats intermédiaires d'une étude clinique chinoise de phase III<sup>42</sup> sur le plasma de convalescents (produits sanguins labiles) sur un nombre limité de patients (n=103 sur 200 prévus) qui n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patients ayant reçu le plasma de convalescents (n=52) et les patients du groupe contrôle (n=51) sur l'amélioration clinique dans les 28 jours et qui a montré une activité antivirale du plasma de convalescent vis-à-vis du SARS CoV-2, quelle que soit la gravité de la maladie. Cet effet reste à confirmer par d'autres essais de phase III de méthodologie rigoureuse.

---

<sup>41</sup> APM. Covid-19: la dexaméthasone a réduit de 35% la mortalité des patients ventilés dans un large essai randomisé. 16 juin 2020.