

24 mars 2021

Réponse en
continu

COVID-19 et Colchicine

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé et de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-88969-4

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et colchicine. Québec, Qc : INESSS; 2021. 62 p

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et COLCHICINE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, sur l'évaluation de la qualité méthodologique des études et sur une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt ainsi que sur la consultation de cliniciens avec différentes spécialités et expertises, le processus ne repose pas entièrement sur les normes habituelles à l'INESSS. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

POSITIONS CLINIQUES DE L'INESSS – 24 mars 2021

L'INESSS pourrait réviser ses positions à la lumière d'informations complémentaires, notamment lorsque l'étude COLCORONA sera publiée dans un journal révisé par les pairs.

En se basant sur la documentation scientifique disponible, sur les consultations menées, les positions d'autres organisations, le contexte épidémiologique actuel et en adaptant sa démarche évaluative au contexte et aux incertitudes entourant les données, l'INESSS estime que :

Prophylaxie



L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet actuellement pas de soutenir l'usage de la colchicine en prévention de l'infection par le SRAS-CoV-2 en dehors d'un protocole de recherche.

SRAS-CoV-2 confirmée, traitement des patients non hospitalisés



L'état actuel des connaissances scientifiques et l'incertitude quant aux bénéfices et aux risques potentiels à la suite de la prise de la colchicine chez les personnes non hospitalisées avec un diagnostic de COVID-19 confirmé ou non par un test RT-PCR, et qui correspondent aux critères de sélection de l'étude COLCORONA (plus de 40 ans avec au moins un facteur de risque), ne permettent pas de soutenir l'usage de la colchicine pour cette population en dehors d'un protocole de recherche.

SRAS-CoV-2 confirmée, traitement des patients hospitalisés



L'état actuel des connaissances scientifiques et l'incertitude quant aux données documentant les bénéfices potentiels de la colchicine chez les personnes ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont l'état clinique

nécessite une hospitalisation ne permettent pas de soutenir l'usage de ce traitement pour cette population en dehors d'un protocole de recherche

Autres considérations importantes

La participation aux efforts de recherche demeure importante pour documenter les effets de ce médicament dans la prévention des complications liées à la COVID-19 ou son traitement en fonction des stades de sévérité de la maladie. Ainsi, lorsque le contexte le permet, un enrôlement dans un protocole de recherche devrait être privilégié.

D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation. Les résultats des études complétées permettront de mieux apprécier les effets potentiels de la colchicine dans la prévention des complications associées à l'infection par le SRAS-CoV-2 et le traitement des personnes atteintes de la COVID-19.

Pour un résumé de l'état actuel des connaissances, par population ainsi que pour le niveau de preuve scientifique pour les différents paramètres d'efficacité et d'innocuité se référer au tableau résumé ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Prophylaxie pré- ou post- exposition				
Tous les paramètres	Colchicine	∅	∅	Insuffisant
Traitement- SARS-CoV-2 confirmée, patients non hospitalisés				
Hospitalisation	Colchicine	1 ECRA (Arrêté prématurément avec 75% des sujets recrutés)	Diminution modeste du risque d'hospitalisation d'une durée d'au moins 24h chez les sujets COVID-19 confirmés par RT-PCR sans démonstration robuste que la différence est statistiquement significative	Faible
Besoin en ventilation mécanique	Colchicine	1 ECRA (Arrêté prématurément avec 75% des sujets recrutés)	Tendance vers un taux plus faible de personnes qui ont eu recours à une ventilation mécanique invasive sans démonstration que la différence est statistiquement significative - taux d'événements trop faible	Faible
Mortalité	Colchicine	1 ECRA (Arrêté prématurément avec 75% des sujets recrutés)	Aucun effet sur la mortalité - taux d'événement trop faible	Faible
Innocuité	Colchicine	1 ECRA (Arrêté prématurément avec 75% des sujets recrutés)	Augmentation des effets indésirables d'ordre gastro-intestinal et nombre accru d'embolies pulmonaires	Faible
Traitement- SARS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés				
Évolution clinique	Colchicine + standards de soins	2 ECRA	Amélioration modeste de l'évolution clinique sans démonstration robuste que la différence est statistiquement significative	Faible
Durée d'hospitalisation	Colchicine + standards de soins	2 ECRA	Diminution incertaine au mieux modeste de la durée d'hospitalisation	Faible
Admission aux soins intensifs	Colchicine + standards de soins	1 ECRA	Aucun effet sur le taux d'admission aux soins intensifs - taux d'événement trop faible	Faible
Besoin en ventilation mécanique	Colchicine + standards de soins	1 ECRA	Aucun effet sur les besoins en ventilation mécanique - taux d'événement trop faible	Faible
Mortalité	Colchicine + standards de soins	2 ECRA	Aucun effet sur la mortalité - taux d'événement trop faible	Faible
Innocuité	Colchicine + standards de soins	2 ECRA	Augmentation des effets indésirables d'ordre gastro-intestinal	Modéré

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules qui expriment à leur surface l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020] présente majoritairement dans le tractus respiratoire, mais aussi le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Une fois le virus à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015]. Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection.

Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines (SLC) pro-inflammatoires (cytokine release syndrome, CRS) [Liu *et al.*, 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est auto-entretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire.

La colchicine est un alcaloïde extrait de la plante de l'espèce *Colchicum autumnale*. Ce médicament antiinflammatoire est indiqué pour la prophylaxie et le traitement des crises de goutte ainsi que pour le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale. Il est également utilisé pour le traitement de la péricardite virale. Bien que son mode d'action exact dans le traitement de la goutte ne soit pas complètement élucidé, l'effet anti-inflammatoire de la colchicine est relativement sélectif pour l'arthrite goutteuse aiguë à dépôt de cristaux d'urate. Le mécanisme d'action de la colchicine, ciblant notamment l'inflammasome et la formation de microtubules est très différent de celui des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), lesquelles agissent davantage sur la formation d'eicosanoïdes (revue par [Dasgeb *et al.*, 2018]).

Les inflammasomes sont des oligomères multiprotéiques cytosoliques du système immunitaire inné responsables de l'activation de la réponse inflammatoire [Martinez *et al.*,

2018]. La colchicine inhibe l'inflammasome NLRP3 et la caspase-1 (qui clive le précurseur de l'IL-1) ainsi que la réponse inflammatoire associée [An *et al.*, 2019; Martinez *et al.*, 2018; Denes *et al.*, 2012]. L'IL-1bêta est un puissant médiateur inflammatoire. Cette interleukine est synthétisée sous la forme de précurseur, la pro-IL-1bêta, avec peu ou pas d'activité biologique. Pour être sécrétée et être active, elle doit subir un traitement protéolytique médiée par la caspase 1. Ce mécanisme de régulation est important puisqu'il maintient l'IL-1 dans un état inactif, minimisant ainsi le risque d'une flambée inflammatoire [Afonina *et al.*, 2015].

Ainsi, sur la base de cette plausibilité biologique, des propriétés immunomodulatrices de la colchicine, de son profil d'innocuité relativement favorable et des complications de l'infection par le SRAS-CoV-2 généralement attribuées à une réponse inflammatoire excessive, des chercheurs ont souhaité étudier ce médicament dans la COVID-19. Un essai clinique international (COLCORONA) réalisé par des chercheurs québécois a ciblé la population de patients ayant reçu un résultat positif au SRAS-COV-2, mais non hospitalisés, afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle une prévention précoce de la cascade inflammatoire après le diagnostic pourrait réduire les complications, notamment l'admission à l'hôpital, le recours à une assistance respiratoire mécanique et ultimement le décès. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donc demandé à l'INESSS de suivre l'avancement des connaissances et d'évaluer la place de la colchicine dans le traitement et la prévention de la complication de la COVID-19, puis d'actualiser la réponse en continu le cas échéant. Compte tenu de la publication de résultats de nouvelles études cliniques sur la colchicine, de la prépublication des résultats de COLCORONA sur la plateforme medRxiv le 27 janvier 2021 [Tardif, 2021], de l'annonce de l'arrêt du bras colchicine de l'essai clinique RECOVERY faute d'une démonstration d'efficacité sur le paramètre mortalité chez les patients hospitalisés et de nouvelles prises de position sur l'usage de la colchicine comme traitement à visée thérapeutique, il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse en continu.

1. MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins ou à un placebo, est-ce que la colchicine est efficace et sécuritaire pour

- prévenir l'infection et les manifestations cliniques de la COVID-19 ?
- traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état à l'amorce n'exige pas une hospitalisation ?
- traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état à l'amorce exige
 - une hospitalisation sans le recours à une oxygénothérapie ;
 - une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie non invasive (oxygène à faible débit, à haut débit, ventilation mécanique non invasive)
 - une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie invasive (ventilation mécanique invasive, ECMO)

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences règlementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage de la colchicine dans le traitement de la COVID-19?

Type de revue de littérature : revue rapide en continu

Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : colchicine, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2. La stratégie est disponible à l'annexe A. Un repérage hebdomadaire de la littérature scientifique par un conseiller en information scientifique a été effectué depuis la mise en place de la stratégie de veille en mars 2020.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 16 mars 2021): PubMed (MEDLINE), Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxiv, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 16 mars 2021) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui Canada (p.ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'infectiologie (p.ex. Infectious Diseases Societies of America) et la pédiatrie (p.ex. Société canadienne de

pédiatrie, American Academy of Pediatrics). Les monographies de produits génériques ont été consultées. Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé. La monographie de la colchicine [Santé Canada, 2019] ainsi que des bases de référence concernant les interactions médicamenteuses ont également été consultées. Enfin, l'INESSS a eu un accès privilégié au protocole et au plan d'analyse statistique de l'étude COLCORONA partagés par l'investigateur principal.

Sélection des publications :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliographique, a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et les inclusions et exclusions validées par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2.

Tableau 1 - Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19
Intervention	Colchicine +/- standards de soins
Comparateur	Placébo, standards de soins, autre posologie ou durée
Paramètres d'intérêt	<u>Prophylaxie</u> RT-PCR négatif ; absence de symptômes et signe de la maladie <u>Traitement</u> Évolution clinique sur une échelle ordinale, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, effets indésirables
Langue	Les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) publiés dans d'autres langues ont été inclus si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces ECRA ont été extraites du résumé.
Type de documents	Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) En l'absence d'un ECRA, étude observationnelle comparant deux cohortes avec 30 participants ou plus. Revue systématique (RS) avec méta-analyse. Seules les RS jugées de bonne qualité méthodologique sont incluses dans l'analyse, sinon elles servent à identifier des ECRA qui n'auraient pas été repérés par la recherche systématique de la littérature.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre que les types de documents inclus.

Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique ou utilisation de la colchicine pour une autre indication
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Négativisation du RT-PCR, diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

Tableau 2 - Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 ou prophylaxie pré/post-exposition au SARS-CoV-2 (Pour les modalités d'usage, d'autres indications ont été considérées)
Intervention	Prévention ou prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'usage de la colchicine en contexte COVID-19
Contexte de soins	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir de mars 2020

Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse

L'extraction des caractéristiques des études et des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-2 et B-3). La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant la grille de l'Agence de santé publique du Canada [Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014] par deux professionnels scientifiques de façon indépendante (annexe B, tableaux B-1). Pour les revues systématiques avec méta-analyses, l'utilisation de la grille R-AMSTAR était planifiée pour en évaluer la qualité méthodologique. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon

une échelle à quatre niveaux, soit élevé¹, modéré², faible³ et insuffisant⁴. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le tableau B-4 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des positions et des recommandations cliniques publiées par d'autres organisations ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe C, tableau C-1). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Analyses statistiques

Un biostatisticien a été mis à contribution pour effectuer des analyses statistiques complémentaires. Un indice de fragilité a été calculé dans le cas où les bornes de l'intervalle de confiance avoisinaient le 1⁵. Essentiellement, cet indice indique le nombre minimum de participants (dont le statut devrait faire basculer d'un non-événement à un événement) requis pour passer d'un résultat statistiquement significatif à un résultat non significatif. Un test exact de Fisher bilatéral est recalculé jusqu'à ce que la valeur P atteigne ou dépasse 0,05 [Walsh *et al.*, 2014].

Par ailleurs, le nombre de sujets à traiter (NST) avec son intervalle de confiance à 95 % associé a été calculé lorsque pertinent. Le risque relatif d'apparition de l'évènement a été calculé pour chaque population ciblée dont un résultat statistiquement significatif a été obtenu et le NST a ensuite été calculé selon la formule suivante [Furukawa *et al.*, 2002]:

$$\text{NST} = 1 / (\text{PEER} \times (1 - \text{RR})) \text{ où PEER} = \text{patient expected event rate}$$

Processus de participation

Fidèle au processus usuel mis en place par l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire pour évaluer la pertinence des traitements, un groupe d'experts (tableau D-1, annexe D) réunissant diverses spécialités et expertises (cliniques et de recherche), dont plusieurs accompagnent l'INESSS depuis le printemps 2020 (tableau D-2, annexe D), a été mis à

¹ Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

² La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

³ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁴ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

⁵ Source : <https://clincalc.com/Stats/FragilityIndex.aspx>

contribution. L'historique des échanges avec les experts sur la colchicine depuis le début de la crise sanitaire est présenté au tableau D-3 (annexe D).

Pour la présente mise à jour, l'INESSS et le groupe d'experts ont eu l'opportunité d'échanger avec le chercheur de l'étude COLCORONA et son équipe pour clarifier certaines informations et interrogations sur le manuscrit prépublié. Au cours de la semaine du 25 janvier 2021, ces experts ont été invités à deux reprises à échanger, d'abord sur les résultats non publiés de l'étude COLCORONA, puis sur les données de la prépublication portant sur l'efficacité et l'innocuité. L'investigateur principal avait également partagé le protocole et le plan d'analyse sous pli confidentiel. Ils ont ensuite été appelés à partager leur opinion sur la méthodologie, l'ampleur des résultats cliniques rapportés et la généralisabilité/transférabilité des résultats, puis à prendre position sur la pertinence d'offrir ou non la colchicine à la population ciblée dans l'étude COLCORONA. Ils ont ensuite été invités à se prononcer sur leur ouverture à un usage au cas par cas. Pour la présente réponse en continu, les experts n'ont pas été consultés.

Les consultations ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les échanges et constats ont été documentés par un professionnel scientifique dans des comptes rendus de réunion.

Confidentialité, prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles





La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS ainsi que les parties prenantes consultées ont été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Parmi les experts, certains participent à des essais cliniques en cours ou terminés qui incluent des participants hospitalisés dus à la COVID-19 dont CONCOR-1, RECOVERY, REMAP-CAP, SOLIDARITY, ACTIV-2, la NCT04327388 et COVACTA (aucune information confidentielle n'a été transmise à l'INESSS ou aux autres participants sur les résultats préliminaires des études en cours ou complétée, mais non publiées). Lorsque qu'un expert était en conflit de rôle, ce dernier n'a pas été invité à se prononcer sur la position portant sur l'usage ou non du ou des traitements ciblés, mais il a été invité à répondre à des questions d'ordre méthodologique sur le ou les essais auxquels ils participent ou à des questions cliniques si pertinent. Pour la colchicine, aucun des experts n'était en conflit de rôle.


Méthode de formulation des positions cliniques

En considérant les données scientifiques, les recommandations et positions d'autres organisations, les enjeux contextuels et la perspective des cliniciens consultés, des propositions de positions cliniques préliminaires en fonction des différentes populations et stades de la maladie ont été élaborées à partir d'une adaptation du formulaire d'appréciation des recommandations cliniques utilisé par l'unité d'usage optimal de l'INESSS. Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe

avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une position excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci. Ces deux aspects se traduisent par une icône correspondante (Tableau 3). Les propositions de positions cliniques et les modifications subséquentes, selon l'avancement des connaissances scientifiques, ont été discutées avec le groupe d'experts.

Tableau 3 - Formulaire d'appréciation des positions cliniques adapté

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La position est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts (mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO), un niveau de preuve scientifique modéré à élevé est accordé. ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ; et ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficace). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p style="text-align: center;"> OU </p> <p>La position est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. <i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... » « ...est fortement suggérée », '...est non conseillée...', '...ne permet pas de soutenir...' »</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts (mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO), un niveau de preuve scientifique faible à modéré est accordé. ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût efficace). ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieuses sont disponibles et peuvent être considérées. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être appliquée</u> selon le contexte organisationnel. 	<p style="text-align: center;"></p> <p>La position est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, <i>Exemple : « ... l'intervention X pourrait considérer ... »; « l'usage de ...pourrait être considérée ... »</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant à faible pour des 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les 	<p style="text-align: center;"></p> <p>Le verbe « considérer » est utilisé.</p>

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
paramètres cliniques d'intérêts (mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO), ou en absence de preuve scientifique publiée, mais celle issue des données expérientielles est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels.	préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel.	
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : Malgré l'absence de preuve scientifique et compte tenu que certaines populations sont souvent exclues des études cliniques, il est raisonnable de suggérer que la recommandation puisse s'appliquer à certaines populations précises, mais avec une évaluation au cas par cas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>est considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.	 <p>Le verbe « considérer » est utilisé.</p>

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse en continu et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse en continu a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

2.1.1. Données cliniques sur l'efficacité

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visé thérapeutique, 44 741 notices ont été recensées dont 21 études cliniques où l'intervention étudiée portait sur colchicine. De ce nombre, 3 études de type ECRA ont été retenues selon la population étudiée [Lopes *et al.*, 2021; Tardif *et al.*, 2021; Deftereos *et al.*, 2020].

Colchicine en prophylaxie

En date du 16 mars 2021, aucune étude publiée respectant les critères d'inclusion n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de la colchicine en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Appréciation de la preuve scientifique

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'usage de la colchicine en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Colchicine chez des patients non hospitalisés

Description des études retenues

En date du 16 mars 2021, les résultats d'un seul ECRA, prépublié sur la plateforme medRxiv a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de la colchicine en milieu communautaire pour des personnes dont l'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à la COVID-19 [Tardif *et al.*, 2021]. Pour des raisons logistiques, et, tel que rapporté par les auteurs, animés par le souci de fournir au réseau de la santé des résultats en temps opportun en période de crise sanitaire, l'étude a été arrêtée prématurément après le recrutement de 75 % des participants initialement prévus, sans que le comité de surveillance et de suivi n'ait été impliqué dans la prise de décision.

L'étude COLCORONA, dont les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-1 et B-2 de l'annexe B, est un ECRA multicentrique de phase III à double insu qui a été réalisé dans 6 pays et dont 75 % des participants ont été recrutés au Québec. Pour être inclus, les participants devaient être âgés de 40 ans ou plus, avoir reçu un diagnostic de COVID-19 dans les 24 heures précédant l'enrôlement, ne pas être hospitalisés ou présenter un état laissant présager un besoin d'hospitalisation et

présenter au moins un des facteurs de risque suivants : âge ≥ 70 ans, indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m², diabète, hypertension non contrôlée (≥ 150 mm Hg), maladie respiratoire connue, insuffisance cardiaque connue, maladie coronarienne connue, fièvre $\geq 38,4$ degrés Celsius dans les 48 heures précédant l'enrôlement, dyspnée lors de présentation, bicytopenie, pancytopenie, leucopenie ou combinaison leucopenie/décompte des neutrophiles élevée. Le diagnostic de COVID-19 était confirmé par RT-PCR; toutefois, entre mars et octobre 2020, il pouvait être établi par lien épidémiologique. Une personne était exclue si elle présentait une contre-indication ou certaines conditions⁶.

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 pour recevoir le placebo ou la colchicine à raison de 0,5 mg deux fois par jour pendant 3 jours suivi de 0,5 mg, une fois par jour pendant les 27 jours suivants.

Le paramètre d'évaluation principal est un critère combiné comprenant l'incidence des décès et des hospitalisations après 30 jours. Les paramètres secondaires incluent les deux composantes du paramètre principal, l'incidence de décès et d'hospitalisations liés à la COVID-19 ainsi que la proportion de patients dont l'état a nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique dans les 30 jours.

La prépublication rapportant les résultats de l'essai COLCORONA, dont le devis est adéquat pour répondre à l'objectif principal visé par les chercheurs et dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne à partir de la grille ASPC, comporte certaines limites en lien avec la justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification ou avec la justesse et l'interprétation des tests statistiques. Par ailleurs, l'étude a été arrêtée prématurément par les investigateurs sans raison scientifique plausible. Des résultats statistiquement significatifs en faveur de la colchicine ont uniquement été observés dans une analyse de sous-groupes pour laquelle il n'y a pas eu d'ajustement et dont la robustesse est fragile. Le traitement des données des participants perdus au suivi n'est pas clairement expliqué; considérant la fragilité des résultats, l'inclusion ou non de ces participants dans les analyses du paramètre principal pourrait avoir une influence sur la significativité ou l'absence de significativité de l'effet du traitement étudié. Du point de vue de la validité externe, les catégories d'âge des patients inclus ne représentent qu'une minorité de ceux qui sont hospitalisés ou qui décèdent de la maladie au Québec. En effet, les patients âgés de 70 ans et plus représentent moins de 10 % des patients de l'étude alors que ces derniers constituent la population la plus susceptible d'être hospitalisée ou de succomber à la maladie. Les raisons d'hospitalisation n'ont pas été documentées dans la prépublication, tout comme l'information sur la durée moyenne des hospitalisations. Cette dernière aurait permis d'évaluer l'impact sur le système de santé en fonction du nombre d'hospitalisations réduit.

⁶ Une maladie intestinale inflammatoire, une diarrhée chronique ou un trouble de malabsorption, une maladie neuromusculaire progressive préexistante, une filtration glomérulaire estimée à moins de 30 ml/min/1,73 m², une maladie hépatique sévère. Elle était également exclue si elle prenait un traitement à la colchicine pour une autre condition clinique, si elle était sous chimiothérapie pour le traitement d'un cancer en cours, si elle avait un antécédent de sensibilité significative à la colchicine ou si elle était une femme en âge de procréer n'employant pas une contraception adéquate.

Résultats sur le paramètre combiné hospitalisation/décès

Le taux d'hospitalisation ou de mortalité des participants après 30 jours était un paramètre principal combiné.

Population entière étudiée (n = 4 488)

Après 30 jours de traitement, 4,7 % des participants sous colchicine comparativement à 5,8 % de ceux sous placebo ont été hospitalisés ou sont décédés en raison de la COVID-19. Cette réduction du risque absolu de 1,16% ou encore du risque relatif de 21% représente une différence de 27 hospitalisations ou décès et n'est pas statistiquement significative (Rapport de cote (RC) : 0,79, Intervalle de confiance (IC) à 95 % [IC95 % : 0,61;1,03]; p = 0,08) [Tardif *et al.*, 2021]. Aucun NST n'a été calculé compte tenu du résultat non statistiquement significatif.

Sous-groupe de participants avec diagnostic confirmé par RT-PCR (n = 4 159)

Les résultats d'une analyse de sous-groupe n'incluant que les participants dont le diagnostic a été confirmé par RT-PCR montrent une réduction statistiquement significative des hospitalisations ou décès dans le groupe ayant reçu la colchicine, comparativement au groupe placebo (4,6 % contre 6,0 %; RC : 0,75; [IC95 % 0,57 à 0,99]; p = 0,04). Cette réduction du risque relatif de 25 % ou encore une réduction du risque absolu de 1,4 % du nombre d'hospitalisations représente une différence de 30 hospitalisations ou décès [Tardif *et al.*, 2021]. L'INESSS a calculé un risque relatif et obtenu pour le paramètre principal, chez les sujets dont le diagnostic a été confirmé par RT-PCR, une réduction de 23 % dans le groupe ayant reçu la colchicine comparativement aux standards de soins seuls (RR : 0,77, IC95 % [IC95 % 0,59;0,99], p=0,042)⁷. Pour une incidence de 6,1 % sur 30 jours, le nombre de sujet à traiter (NST) avec la colchicine pour éviter une hospitalisation ou un décès chez une personne dont l'infection par le SARS-CoV-2 a été confirmée par RT-PCR est de 71 (NST : 70, IC95 : [IC95 % 41;1 821]). L'intervalle de confiance obtenue rapporte qu'il faudrait traiter 41 personnes, dans le meilleur des cas, à 1 821 personnes, dans le pire des cas, avec de la colchicine pour obtenir une hospitalisation ou une mort en moins, comparativement au groupe qui n'en recevrait pas.

Résultats sur les hospitalisations

Le nombre de sujets hospitalisés après 30 jours était un paramètre d'intérêt secondaire.

Population entière étudiée (n = 4 488)

La prévalence des hospitalisations a été de 4,5 % dans le groupe traité contre 5,7 % dans le groupe placebo. Cette réduction du risque absolu de 1,2 % ou encore du risque relatif de 21 % représente une différence de 27 hospitalisations ou décès et n'est pas

⁷ Calculé par l'INESSS

statistiquement significative (RC 0,79 [IC95 % : 0,60 à 1,03]) [Tardif *et al.*, 2021]. Aucun NST n'a été calculé compte tenu du résultat non statistiquement significatif.

Sous-groupe de participants avec diagnostic confirmé par RT-PCR (n = 4 159)

Une diminution de la prévalence des hospitalisations dans le groupe ayant reçu la colchicine comparativement au groupe placebo a été observée chez ce sous-groupe (4,5 % contre 5,9 %; RC : 0,75 [IC95 % 0,57; 0,99]). Cette réduction du risque absolu de 1,4 % ou encore du risque relatif de 25 % est statistiquement significative et représente une différence de 30 hospitalisations [Tardif *et al.*, 2021]. Le même NST que celui sur le paramètre principal a été calculé par l'INESSS, mais avec un intervalle de confiance un peu moins étendu (NST : 71 ; [IC95 % 41-1 325]).

Résultats sur la ventilation mécanique

Le nombre de sujets sous ventilation mécanique après 30 jours était un paramètre d'intérêt secondaire.

Population entière étudiée (n = 4 488)

Après 30 jours, un nombre moins important de participants a nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique dans le groupe colchicine, comparativement au groupe placebo, une différence de 10 évènements non statistiquement significative (0,5 % contre 0,9 %; RC : 0,53, [IC95 % 0,25 ; 1,09]) [Tardif *et al.*, 2021]. Aucun NST n'a été calculé compte tenu du résultat non statistiquement significatif.

Sous-groupe de participants avec diagnostic confirmé par RT-PCR (n = 4 159)

Dans la sous population de sujets dont le diagnostic a été confirmé par RT-PCR, la même différence de 10 évènements non statistiquement significative en faveur de la colchicine a été observée (0,5 % contre 1,0 %; RC : 0,50, [IC95 % 0,23 ; 1,07]) [Tardif *et al.*, 2021]. Aucun NST n'a été calculé compte tenu du résultat non statistiquement significatif.

Résultats sur la mortalité

Le nombre de sujets décédés après 30 jours était un paramètre d'intérêt secondaire.

Population entière étudiée (n = 4 488)

Les décès sont survenus chez 5 sujets du groupe traité avec la colchicine (0,2 %) contre 9 sujets du groupe ayant reçu le placebo (0,4 %) (RC 0,56 [IC95 % : 0,19 à 1,67]), une différence non statistiquement significative [Tardif *et al.*, 2021]. Aucun NST n'a été calculé compte tenu du résultat non statistiquement significatif.

Sous-groupe de participants avec diagnostic confirmé par RT-PCR (n = 4 159)

Chez ce sous-groupe, les décès sont survenus chez 5 sujets du groupe colchicine (0,2 %) contre 9 sujets du groupe placebo (0,4 %) (RC : 0,56, [IC95 % 0,19;1,66]), une différence non statistiquement significative [Tardif *et al.*, 2021]. Aucun NST n'a été calculé compte tenu du résultat non statistiquement significatif.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la colchicine chez les patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection par le SARS-CoV-2.

Hospitalisation ou mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA de phase III à double insu cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants (4 488), ne permet pas d'établir un lien entre la prise de colchicine et l'évitement des hospitalisation ou décès dans les 30 jours de prise du traitement chez des personnes dont le diagnostic de COVID-19 a été confirmé, qui ont 40 ans et plus, présentent au moins un facteur de complication et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA de phase III à double insu, cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants (4 488), suggère que la colchicine, comparativement à un placebo, pourrait potentiellement réduire modestement la survenue d'hospitalisation ou décès pendant les 30 jours de la prise du traitement chez des personnes dont le diagnostic de COVID-19 a été confirmé par RT-PCR, qui ont 40 ans et plus, présentent au moins un facteur de complication et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, bien qu'il demeure une incertitude quant à l'effet cliniquement et statistiquement significatif.

Niveau de preuve scientifique : faible

Hospitalisation ou décès : NST⁸ = 71 [IC 95%: 41; 1 821].

Le niveau de preuve scientifique est susceptible d'évoluer suite à la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours.

Hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA de phase III à double insu cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants (4 488), ne permet pas d'établir un lien entre la prise de colchicine et l'évitement des hospitalisations dans les 30 jours de prise du traitement

⁸ Calculé par l'INESSS

chez des personnes dont le diagnostic de COVID-19 a été confirmé, qui ont 40 ans et plus, présentent au moins un facteur de complication et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA de phase III à double insu, cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants (4 488), suggère que la colchicine, comparativement à un placebo, pourrait potentiellement réduire modestement le risque d'hospitalisation pendant les 30 jours de la prise du traitement chez des personnes dont le diagnostic de COVID-19 a été confirmé par RT-PCR, qui ont 40 ans et plus, présentent au moins un facteur de complication et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, bien qu'il demeure une incertitude quant à l'effet cliniquement et statistiquement significatif.

Niveau de preuve scientifique : faible

Hospitalisation: NST⁹ = 71 [IC 95%: 41; 1 325].

Le niveau de preuve scientifique est susceptible d'évoluer suite à la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours.

Besoins en ventilation mécanique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA de phase III à double insu cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants (4 488), ne permet pas d'établir un lien entre la prise de colchicine et le besoin de recourir à la ventilation mécanique dans les 30 jours de prise du traitement chez des personnes dont le diagnostic de COVID-19 a été confirmé, qui ont 40 ans et plus, présentent au moins un facteur de complication et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : faible

Le niveau de preuve scientifique est susceptible d'évoluer suite à la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours.

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA de phase III à double insu cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants (4 488), ne permet pas d'établir un lien entre la prise de colchicine et la mortalité dans les 30 jours de prise du traitement chez des personnes dont le

⁹ Calculé par l'INESSS

diagnostic de COVID-19 a été confirmé, qui ont 40 ans et plus, présentent au moins un facteur de complication et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : faible

Le niveau de preuve scientifique est susceptible d'évoluer suite à la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours.

Colchicine chez des patients hospitalisés

Description des études retenues

En date du 16 mars 2021, les résultats d'un ECRA multicentrique à devis ouvert [Deftereos *et al.*, 2020] et d'un ECRA monocentrique à double insu [Lopes *et al.*, 2021] avec des sujets adultes COVID-19 hospitalisés, avec ou sans oxygénothérapie à l'amorce du traitement, dans lesquels la colchicine (en plus des standards de soins) a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés. Les résultats de ces deux études ont été publiés après la dernière mise à jour de la présente réponse en continu. Parmi ces études, GRECCO-19 a été réalisée dans 16 établissements en Grèce [Deftereos *et al.*, 2020] et l'essai U1111-1255-6304 a été réalisé dans un établissement au Brésil [Lopes *et al.*, 2021]. Les caractéristiques et les résultats de ces études sont présentés respectivement dans les tableaux B-1 et B-2 de l'annexe B.

Dans les deux études, les participants devaient avoir une infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR et la totalité des participants n'avait pas besoin de support en oxygène, étaient sous oxygène à faible débit, ou étaient sous oxygène à haut débit à l'amorce du traitement [Lopes *et al.*, 2021; Deftereos *et al.*, 2020]. Dans GRECCO-19, les participants ont reçu de la colchicine à raison d'une dose initiale de 1,5 mg suivie d'une dose de 0,5 mg une heure après en l'absence d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal (GI), puis une dose de 0,5 mg BID pendant un maximum de 21 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital [Deftereos *et al.*, 2020]. Dans l'étude brésilienne, les participants ont reçu de la colchicine à raison de 0,5 mg TID pendant 5 jours, puis 0,5 mg BID pendant 5 jours. Pour les sujets ≥ 80 kg la première dose de colchicine était de 1,0 mg, alors que pour les sujets avec une filtration glomérulaire estimée à < 30 ml / min / $1,73$ m², la colchicine était utilisée à raison de 0,25 mg TID pendant 5 jours, puis 0,25 mg BID pendant 5 jours [Lopes *et al.*, 2021].

Les principaux paramètres cliniques d'intérêt étaient la durée d'hospitalisation, l'évolution clinique, l'admission aux soins intensifs, le recours à la ventilation mécanique invasive, la mortalité et l'innocuité.

Certaines limites sont présentes dans les études retenues. Dans GRECCO-19, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, un devis ouvert a été utilisé et la pertinence clinique de plusieurs des standards de soins utilisés n'a pas été démontrée (hydroxychloroquine ; lopinavir-ritonavir). Par ailleurs l'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants et n'a pas de puissance statistique. Enfin, le paramètre d'intérêt

principal d'évolution du statut clinique sur une échelle à 7 échelons présente plusieurs limites telles que de potentielles différences de sensibilité en fonction des établissements locaux ou cliniciens et l'absence d'une différence seuil pour établir un effet thérapeutique cliniquement important [Deftereos *et al.*, 2020]. Dans l'étude brésilienne, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, l'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants, alors que la pertinence clinique des standards de soins utilisés n'a pas été démontrée (combinaison hydroxychloroquine-azithromycine) et que l'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants [Lopes *et al.*, 2021].

Par ailleurs, le bras colchicine de l'essai clinique RECOVERY a été arrêté prématurément le 5 mars 2021 par le comité de surveillance des données et de la sécurité du fait d'un manque de preuve d'efficacité sur la mortalité chez les patients hospitalisés à la suite d'une analyse intermédiaire des données¹⁰. Cette étude sera intégrée à la réponse rapide dès qu'une prépublication, ou une publication dans un journal révisé par les pairs, sera disponible.

Résultats sur l'évolution clinique

Les deux études incluses dans l'analyse ont étudié l'effet de la colchicine sur l'évolution clinique, un paramètre d'intérêt principal, des patients atteints de COVID-19, bien que des paramètres différents aient été utilisés.

Dans GRECCO-19 où le paramètre clinique d'intérêt primaire était la proportion de sujets qui ont eu une détérioration de deux points ou plus sur une échelle clinique¹¹ qui en compte sept, les auteurs ont rapporté qu'une plus faible proportion de sujets du groupe colchicine a vu son état clinique se détériorer de 2 points ou plus, comparativement au groupe standards de soins (1/55 contre 7/50 soit 1,8 % contre 14 % ; RC : 0,11, [IC95 % 0,01 ; 0,96]; valeur de $p = 0,046$) [Deftereos *et al.*, 2020].

Dans l'étude brésilienne où la durée médiane avant qu'au moins 50 % des sujets des groupes n'aient plus besoin de support en oxygène était un des paramètres cliniques d'intérêt principal, les auteurs ont rapporté une durée plus courte chez les sujets du groupe colchicine, comparativement au groupe placebo (4,0 jours (EIQ : 2,0 ; 6,0) contre 6,5 jours (EIQ : 4,0 ; 9,0); valeur de $p < 0,001$) [Lopes *et al.*, 2021].

Résultats sur la durée d'hospitalisation

Les deux études incluses dans l'analyse ont étudié l'effet de la colchicine sur la durée d'hospitalisation des patients atteints de COVID-19, un paramètre d'intérêt secondaire pour GRECCO-19, mais un paramètre d'intérêt principal pour l'étude brésilienne.

¹⁰ https://www.recoverytrial.net/files/recovery_lettertoinvestigators_colchicine_2021-03-05-final.pdf (site web consulté le 5 mars 2021)

¹¹ Échelle clinique utilisée : 1 = non hospitalisé et en parfaite autonomie; 2 = non hospitalisé et incapable de reprendre ses activités normales; 3 = hospitalisé sans support en oxygène; 4 = hospitalisé sous oxygénothérapie; 5 = hospitalisé sous oxygène à haut débit, ou ventilation mécanique non invasive ou les deux; 6 = hospitalisé sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 7 = décédé.

Dans GRECCO-19, une durée médiane d'hospitalisation comparable a été observée chez les patients des groupes colchicine et standards de soins (12 jours (EIQ : 9 ; 22) contre 13 jours (EIQ : 9 ; 18); valeur de $p = 0,91$) [Deftereos *et al.*, 2020], alors dans l'étude brésilienne la durée médiane d'hospitalisation des sujets du groupe colchicine était plus courte que chez les sujets du groupe placebo (7,0 jours (EIQ : 5,0 ; 9,0) contre 9,0 jours (EIQ : 7,0 ; 12,0); valeur de $p = 0,003$) [Lopes *et al.*, 2021].

Résultats sur l'admission aux soins intensifs

Seule l'étude brésilienne a étudié l'effet de la colchicine sur le taux d'admission aux soins intensifs des patients atteints de COVID-19, un paramètre d'intérêt secondaire.

Dans cette étude, les auteurs ont rapporté un taux d'admission aux soins intensifs comparable entre les sujets des groupes colchicine et placebo (2/36 contre 4/36, soit 5,6 % contre 11,1 %). La même tendance a également été observée pour ce qui a trait à la durée de séjour aux soins intensifs (12 jours contre 11 jours dans les groupes colchicine et placebo, respectivement) [Lopes *et al.*, 2021].

Résultats sur la nécessité de mettre en place une ventilation mécanique

Seule l'étude GRECCO-19 a étudié le lien entre la prise de la colchicine et la proportion de participants atteints de COVID-19 ayant nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique invasive ou non invasive, un paramètre d'intérêt secondaire.

Dans GRECCO-19, les auteurs ont rapporté une proportion de participants ayant un besoin en ventilation mécanique invasive ou non invasive comparable entre les groupes colchicine et standards de soins (1/55 contre 6/50, soit 1,8 % contre 12,0 %) [Deftereos *et al.*, 2020].

Résultats sur la mortalité

Les deux études incluses dans l'analyse ont étudié l'effet de la colchicine sur la mortalité des patients atteints de COVID-19, un paramètre d'intérêt secondaire.

Dans les deux études, un taux de mortalité comparable, avec une prévalence très faible, a été observé entre les sujets du groupe colchicine et ceux du groupe contrôle (1/55 contre 4/50, soit 1,8 % contre 8,0 % [Deftereos *et al.*, 2020] ; 0/36 contre 2/36, soit 0 % contre 5,6 % [Lopes *et al.*, 2021]).

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la colchicine chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu et d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 177 sujets, suggère que la colchicine, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, pourrait améliorer l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, bien qu'il demeure une incertitude quant à l'effet cliniquement significatif.

Niveau de preuve scientifique : faible

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu et d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 177 sujets, suggère que la colchicine, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, pourrait réduire la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation bien que les résultats ne soient pas cohérents entre les études et qu'il demeure une incertitude quant à l'effet cliniquement significatif.

Niveau de preuve scientifique : faible

Admission aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu, avec 72 sujets, ne permet pas d'établir un lien entre la prise de colchicine et le taux d'admission aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : faible

Besoins en ventilation mécanique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à devis ouvert, avec 105 sujets, ne permet pas d'établir un lien entre la prise de colchicine et l'évitement de la mise en place d'une ventilation mécanique chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : faible

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu et d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 177 sujets, ne permet pas d'établir un lien entre la prise de colchicine et la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : faible

2.1.2. Données cliniques sur l'innocuité

En date du 16 mars 2021, deux ECRA à double insu et un ECRA à devis ouvert, avec une étude réalisée chez des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation et deux études chez des patients COVID-19 hospitalisés, ont été utilisés pour apprécier le profil d'innocuité de la colchicine. Dans COLCORONA, réalisée chez des sujets non hospitalisés à l'amorce du traitement, une proportion plus importante de sujets du groupe ayant reçu la colchicine a subi des événements indésirables comparativement au groupe placebo (24,2 % contre 15,5 %; valeur de $p < 0,0001$). Les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre gastro-intestinal (23,9 % contre 14,8 %; valeur de $p < 0,0001$), la diarrhée étant celui le plus fréquemment rapporté (13,7 % contre 7,3 %; valeur de $p < 0,0001$). Par ailleurs, les événements indésirables graves ont été moins fréquents dans le groupe traité avec la colchicine, comparativement au groupe placebo (4,9 % contre 6,3 %; valeur de $p = 0,05$). Toutefois, 11 des sujets du groupe colchicine ont subi une embolie pulmonaire contre 2 dans le groupe placebo (0,5 % contre 0,1 %; valeur de $p < 0,0001$) [Tardif *et al.*, 2021]. L'information sur le suivi clinique ou la survie des patients ayant eu une embolie pulmonaire est cependant manquante dans la prépublication. Dans les deux autres études, réalisées chez des sujets COVID-19 hospitalisés, la diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec une prévalence plus importante chez les sujets ayant reçu de la colchicine comparativement aux standards de soins ou à un placebo (45,5 % contre 18 %; valeur de $p = 0,003$ [Deftereos *et al.*, 2020]; 17 % contre 6 %; valeur de $p = 0,17$ [Lopes *et al.*, 2021]). Aucune embolie pulmonaire n'a été observée, mais la grande majorité des participants dans les deux essais avaient reçu des anticoagulants comme standards de soins.

Selon la monographie de la teneur de colchicine actuellement disponible commercialement (0.6 mg), ce médicament est contre-indiqué en présence d'une maladie gastro-intestinale, hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique traités avec de la cyclosporine, un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4 ou un inhibiteur de la glycoprotéine P. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont des troubles gastro-intestinaux doses-dépendants (diarrhées, nausées, vomissements), des réactions d'hypersensibilité (urticaire, prurit), une élévation des enzymes hépatiques, notamment; des réactions extra-pyramidales sont également possibles [Odan, 2016]. D'après la monographie, l'usage de colchicine est déconseillé chez la femme enceinte du fait de possibles effets tératogènes et sur la spermatogénèse, mais aussi chez les femmes qui allaitent du fait de l'absence de données disponibles

[Odan, 2016]. À ce jour, aucune étude réalisée sur des participants atteints de COVID-19 n'a rapporté de données d'innocuité chez les enfants ou les femmes enceintes.

Appréciation de la preuve scientifique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication ou la publication de 3 études de type ECRA, avec un total de 4 665 sujets, suggère que la colchicine, comparativement aux standards de soins ou à un placebo, augmente le risque d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal et pourrait augmenter le risque d'embolie pulmonaire chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : faible

2.1.3. Recommandations cliniques publiées

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 44 741 notices ont été recensées dont 580 contenant des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre 4 documents ont été retenus.

Les recommandations des organisations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Depuis la parution de l'essai COLCORONA, aucun pays dont le système de santé se compare à celui du Canada ne recommande l'usage de la colchicine chez des personnes atteintes de COVID-19 dont l'état de santé requiert, ou non, une hospitalisation. Seule la Colombie Britannique a recommandé que la colchicine puisse être considérée au cas par cas, après une prise de décision partagée avec le médecin et suivant un consentement éclairé sur l'incertitude des bénéfices et des risques potentiels, chez des patients répondant aux critères d'éligibilité de l'étude COLCORONA [BCCDC, 2021]. Compte tenu de l'état actuel des connaissances, l'Agence de santé publique du Canada (ASPC)¹², le guide australien et la HAS en France ne recommandent pas l'usage de routine de la colchicine pour le traitement pharmacologique de sujets atteints de COVID-19 dont l'état de santé requiert, ou non, une hospitalisation en dehors du cadre d'un essai clinique [HAS, 2021; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020]. Selon le guide australien, en plus de l'incertitude entourant les avantages pour les patients atteints de COVID-19, il existe des effets secondaires et des inconvénients connus associés à la colchicine, y compris la diarrhée. Un surdosage de colchicine peut provoquer une diarrhée et une déshydratation sévères, une suppression de la moelle osseuse, une acidose métabolique et un choc [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020].

¹² <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/organisation/mandat/a-propos-agence/organismes-consultatifs-externes/covid-19-groupe-travail-special-pharmacologie-clinique/declaration-colchicine.html> (consulté le 12 mars 2021)

Aucune autre organisation dont le système de santé se compare à celui Canada (par ex. IDSA, NIH, NICE, NHS, OMS) n'a évalué la pertinence clinique de l'usage de la colchicine chez des personnes atteintes de COVID-19.

2.1.4. Perspective des cliniciens

Au cours de la semaine du 25 janvier 2021, les experts ont été invités à deux reprises à échanger, d'abord sur les résultats non publiés de l'étude COLCORONA, puis sur les données de la prépublication portant sur l'efficacité et l'innocuité. L'investigateur principal avait également partagé le protocole et le plan d'analyse sous pli confidentiel.

Concernant le devis de l'essai clinique COLCORONA, les experts consultés, dont la liste est disponible à l'annexe D, étaient unanimes quant à la bonne qualité de l'étude. De plus, ils ont souligné le niveau élevé de difficulté de recruter un tel nombre de participants non hospitalisés dans un contexte de pandémie.

Concernant l'efficacité, les experts consultés étaient également unanimes quant à la difficulté d'apprécier l'effet de la colchicine sur la prévention des hospitalisations à partir des données de la prépublication. L'absence de résultats statistiquement significatifs pour le paramètre d'intérêt principal (combinaison hospitalisations/décès), conjugué à l'incertitude des résultats obtenus sur les événements dans le sous-groupe de participants ayant reçu un résultat positif au test de RT-PCR pour le SRAS-CoV-2 n'a pas convaincu une majorité d'experts de la pertinence clinique de la colchicine dans la prise en charge des personnes atteintes de COVID-19 non hospitalisées. L'ampleur de l'effet a été jugée incertaine par ceux-ci. Ainsi, sans exclure que de nouveaux éléments puissent faire évoluer leur position initiale à la suite de la publication finale de l'article dans un journal révisé par les pairs, étant donné que cet exercice amène généralement des nuances dans les analyses et conclusions finales, un appel à la prudence a été soulevé. Ils ont dit trouver regrettable l'arrêt prématuré de l'étude et considèrent qu'elle représente malgré tout, une première étape dont les résultats devraient être complétés par d'autres essais cliniques, ce qui pourrait permettre de statuer sur l'efficacité de la colchicine à prévenir les complications de la COVID-19 chez des personnes ayant un diagnostic confirmé, mais non hospitalisées. Le fait que l'étude ait été conduite avec un dosage de 0,5 mg de colchicine n'a pas semblé poser problème pour les experts consultés quant à la transposition à la même posologie avec les comprimés de 0,6 mg actuellement commercialisés.

Du point de vue de l'innocuité, les experts ont mentionné qu'utilisée aux doses usuelles, la colchicine est sécuritaire et relativement bien tolérée, selon l'expérience avec cette molécule en clinique. Elle doit toutefois être utilisée avec précaution chez les personnes âgées en raison de la fréquence importante de la polypharmacie (risque potentiel d'interactions médicamenteuses notamment avec le cytochrome P450 3A4) et de la diminution de la fonction rénale chez cette population. Par ailleurs, les diarrhées qu'elle peut causer sont susceptibles de provoquer une déshydratation et des désordres électrolytiques pouvant exacerber les conditions sous-jacentes. En outre, la survenue inattendue d'un taux significativement plus important d'embolies pulmonaires dans le

groupe qui a reçu de la colchicine dans l'étude COLCORONA est jugée préoccupante, d'autant plus qu'aucun signal de cette nature n'a été observé dans des études cliniques récentes chez plusieurs milliers de personnes avec une maladie coronarienne aiguë et ayant pris de la colchicine pendant plusieurs mois [Nidorf *et al.*, 2020; Tardif *et al.*, 2019]. Du fait de ces craintes, certains experts consultés ont exprimé un inconfort quant à l'idée de prescrire la colchicine à l'heure actuelle, particulièrement pour une population non hospitalisée. D'ailleurs, aucun d'eux n'en prescrirait d'emblée, mais une minorité a mentionné que face à un patient qui en demanderait, une discussion s'imposerait où l'incertitude quant aux bénéfices escomptés et aux effets indésirables, y compris les embolies pulmonaires, serait dûment exposée au patient pour l'obtention d'un consentement éclairé à la prise d'un traitement de 30 jours.

Après avoir pris connaissance des données scientifiques actuellement disponibles, les experts du groupe de travail se sont prononcés de façon unanime contre un usage de routine de la colchicine chez les personnes ayant un diagnostic de COVID-19 et répondant aux critères. À la question sur leur ouverture pour un usage au cas par cas, leur opinion était partagée.

DISCUSSION

Au terme des travaux de l'INESSS, il ressort qu'aucune donnée scientifique dans la littérature ne permet d'évaluer l'effet de la colchicine en prophylaxie pré- ou post-exposition au SARS-CoV-2.

Toutefois, en ce qui concerne les personnes atteintes de COVID-19 non hospitalisées âgées de 40 ans ou plus et avec au moins un facteur de risque¹³, l'état actuel des connaissances scientifiques, qui repose sur les résultats de l'étude COLCORONA, ne permet pas de conclure qu'il y a ou non un effet cliniquement significatif en termes de réduction du nombre d'hospitalisations ou de décès, ni du nombre de personnes ayant besoin d'une ventilation mécanique lorsqu'une personne prend de la colchicine pendant 30 jours. En dépit de la force du plan d'étude, certaines limites et incertitudes ont été notées. L'essai clinique a été interrompu prématurément après que 75 % du nombre de participants prévus ait été recruté, réduisant ainsi la puissance réelle de l'étude. Cette décision a été prise par le groupe de chercheurs en raison notamment d'enjeux d'ordre logistique en contexte de pandémie, et non par le comité de surveillance et de suivi. Ensuite, les résultats rapportés dans la prépublication montrent uniquement une réduction statistiquement significative du paramètre d'évaluation principal combinant hospitalisation et décès dans un sous-groupe de participants ayant reçu un résultat au test RT-PCR positif. Ce résultat, qui s'explique principalement par la différence dans la survenue des hospitalisations, est incertain compte tenu de sa fragilité sur le plan statistique, puisque le transfert d'un événement du groupe placebo au groupe colchicine le rend non significatif (indice de fragilité = 1) mais aussi à cause du nombre de participants qui n'ont pas terminé l'étude ou ont été perdus au suivi dans les deux groupes, lequel est relativement élevé (~2,0 %) compte tenu de la faible prévalence des événements (~5,2 %). Par ailleurs, l'impact clinique du résultat statistiquement significatif concernant les hospitalisations est incertain compte tenu d'une part, de la difficulté à en apprécier l'effet sur le système de santé, puisque les raisons d'hospitalisation et la durée moyenne du séjour ne sont pas documentées dans la prépublication, et d'autre part de la diminution reposant sur une différence de 30 événements survenus chez un sous-groupe de participants. Plus simplement, ce résultat signifie qu'en traitant 1 000 personnes remplissant les critères de l'étude pendant 30 jours avec de la colchicine, cela permettrait d'éviter 14 hospitalisations. Par ailleurs, parmi les autres analyses de sous-groupes pré-spécifiées, seule celle comparant l'efficacité différentielle en fonction du sexe pour le paramètre principal (combiné) a atteint le seuil de signification statistique en faveur des hommes bien qu'aucun ajustement n'ait été réalisé pour tenir compte de la multiplicité des tests statistiques. En effet, l'étude et les analyses statistiques n'ont pas été conçues pour démontrer le lien entre les facteurs de risque du patient et la diminution des hospitalisations et des décès à la suite de la prise de la colchicine. Les résultats présentés

¹³ âge ≥ 70 ans, indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m², diabète, hypertension non contrôlée (≥ 150 mm Hg), maladie respiratoire connue, insuffisance cardiaque connue, maladie coronarienne connue, fièvre ≥ 38,4 degrés Celsius dans les 48 heures précédant l'enrôlement, dyspnée lors de présentation, bicytopenie, pancytopenie, leucopénie ou combinaison leucopénie/décompte des neutrophiles élevé

dans la prépublication concernant les analyses de sous-groupes en fonction des facteurs de risque sont exploratoires. La survenue inattendue d'un taux plus important, statistiquement significatif d'embolies pulmonaires dans le groupe qui a reçu de la colchicine est également préoccupante (0,5 % vs 0,1 % $p = 0,01$), bien qu'il ne puisse être exclu que ces observations puissent être dues au hasard, d'autant plus qu'aucun signal de cette nature n'a été observé dans des études cliniques récentes chez plusieurs milliers de personnes avec une maladie coronarienne aiguë et ayant pris de la colchicine pendant plusieurs mois [Nidorf *et al.*, 2020; Tardif *et al.*, 2019]. Aussi, les informations sur l'observance au traitement avec de la colchicine et sur le type, la gravité et l'issue des embolies pulmonaires survenues au cours de l'étude sont manquantes dans la prépublication et auraient permis d'approfondir l'analyse. Enfin, Il est impossible de prédire qui pourrait éviter une hospitalisation ou avoir des effets indésirables à la suite de la prise de la colchicine durant 30 jours. C'est encore plus difficile de généraliser et transférer les résultats aux personnes âgées de 70 ans ou plus. Bien qu'elles constituent la population la plus susceptible d'être hospitalisée ou de succomber à la maladie, elles représentent moins de 10% des participants recrutés dans l'étude COLCORONA. L'INESSS a réalisé un outil pour aider les cliniciens à discuter de la balance des risques et des bénéfices potentiels dans le contexte d'une décision partagée avec un patient correspondant aux critères de l'essai COLCORONA qui souhaiterait recevoir de la colchicine.

Chez les personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, deux études de type ECRA ont été répertoriées et l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de conclure qu'il y a ou non un effet cliniquement significatif en termes d'évolution clinique, de durée d'hospitalisation, de taux d'admission aux soins intensifs, de besoins en ventilation mécanique ou de mortalité lorsqu'une personne hospitalisée prend de la colchicine, en plus des standards de soins, pendant 10 à 21 jours. Bien qu'une tendance modeste en faveur de la colchicine ait été observée pour les paramètres concernant l'évolution clinique ou la durée d'hospitalisation, ces résultats reposent sur deux études de petite ampleur, incluant une étude à devis ouvert, avec un nombre total de 177 participants et donc une absence de puissance statistique et une très faible généralisabilité. Une revue systématique avec méta-analyse réalisée à partir des deux études retenues chez les patients hospitalisés rapporte d'ailleurs que la colchicine n'apporte aucun bénéfice clinique statistiquement significatif sur le paramètre principal de détérioration clinique, définie comme le besoin de support en oxygène, d'admission aux soins intensifs ou de la survenue de décès, (RC : 0,28, IC95 % [IC95 % 0,03; 2,48]) et que la colchicine est associée à une augmentation statistiquement significative de l'apparition de diarrhées ou d'autres effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement (RC : 3,96, IC95 % [IC95 % 1,72; 9,12]) [Mohanty *et al.*, 2021]. Deux autres méta-analyses ayant été réalisées en mélangeant des études de types ECRA avec des études de cohortes ainsi que des participants non hospitalisés avec des patients hospitalisés, rapportent que l'usage de colchicine est associé à une diminution de la mortalité, un effet attribuable aux poids des études de cohortes empreintes de biais [Chiu *et al.*, 2021; Salah et Mehta, 2021]. En effet, seules certaines études de cohortes rapportent une différence statistiquement significative en faveur de la colchicine et lorsque

les auteurs d'une de ces études ont réalisé une méta-analyse sur les études de type ECRA, mais toujours en mélangeant les personnes non hospitalisées avec les personnes hospitalisées, l'effet en faveur de la prise de la colchicine sur la mortalité disparaît (RR : 0,49 ; IC95 % [IC95 % 0,20; 1,24] [Chiu *et al.*, 2021]).

À part la Colombie britannique qui considère qu'un usage de la colchicine peut être considéré au cas par cas chez certaines personnes à la suite d'une prise de décision partagée avec le médecin, aucune autre organisation dont le système de santé se compare à celui du Canada ne se prononce en faveur de l'usage de colchicine chez des personnes atteintes de COVID-19 dont l'état de santé requiert, ou non, une hospitalisation étant donné l'incertitude entourant les avantages pour les patients atteints de COVID-19 et des inconvénients possibles.

Les profils d'innocuité et d'interactions médicamenteuses de la colchicine sont aujourd'hui connus dans plusieurs contextes extérieurs à la COVID-19 [Odan, 2016]. Les 3 études de type ECRA conduites dans le contexte de la COVID-19 ont également rapporté que l'usage de colchicine augmente la prévalence d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal, particulièrement les diarrhées. Bien que les experts consultés n'aient pas exprimé d'inquiétudes particulières concernant le fait que COLCORONA a étudié la colchicine à 0,5 mg, une teneur actuellement non disponible, la transposition de l'usage à des comprimés de 0,6 mg commercialisés pourrait soulever des incertitudes notamment en termes d'effets indésirables, la dose étant majorée de 20%. Par ailleurs, la faible prévalence d'embolie pulmonaire (11/2195 contre 2/2217 soit 0,5 % contre 0,1 % ; valeur de $p < 0,01$), tout comme l'absence d'information sur le suivi clinique ou la survie des patients ayant eu une embolie pulmonaire dans l'étude COLCORONA ne permet pas de se prononcer clairement sur ce point, mais la gravité d'un tel effet indésirable mérite une attention et une investigation plus approfondie afin d'écartier tout risque chez des patients non hospitalisés qui ne peuvent bénéficier du même suivi et d'un éventuel traitement anticoagulant que des patients hospitalisés. Aucun événement d'embolie pulmonaire n'a en effet été observé parmi les 177 sujets des deux études réalisées chez des patients hospitalisés, ce qui pourrait s'expliquer par l'usage d'anticoagulant chez plus de deux tiers des participants (129/177 soit 72,9 % avec 57/105 soit 54,3 % dans GRECOO-19 et 72/72 soit 100 % dans l'étude brésilienne) [Lopes *et al.*, 2021; Deftereos *et al.*, 2020].

À la suite de l'analyse effectuée, des incertitudes demeurent quant aux bénéfices ayant un réel impact clinique de la colchicine. Les données actuellement disponibles confirment l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche visant à documenter les effets de la colchicine dans la prévention des complications liées à la COVID-19 chez les personnes non hospitalisées ayant un diagnostic confirmé par RT-PCR, afin de mieux caractériser la population la plus susceptible d'en bénéficier. Par ailleurs, l'évolution des données relatives au signal d'innocuité concernant les embolies pulmonaires observées demeure pertinente. À cet effet, l'appréciation de l'innocuité de la colchicine chez les patients atteints de COVID-19 par Santé Canada apportera un éclairage supplémentaire important. Il faudra ainsi attendre la publication des résultats finaux de l'étude COLCORONA et idéalement d'études supplémentaires dont la qualité méthodologique sera jugée

acceptable avant d'infirmier ou confirmer une absence de bénéfices sur l'évolution clinique, le pronostic et la mortalité.

Cette réponse comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, les constats sont basés des études dont la robustesse des résultats est fragile, compte tenu de l'arrêt prématuré et du faible nombre d'évènements observés dans l'étude réalisée chez des personnes non hospitalisées, ou du faible nombre de participants et d'évènements observés dans les études réalisées sur des participants hospitalisés. Par ailleurs, les nombreuses limites associées aux études intégrées ne permettent pas de conclure quant à une éventuelle efficacité de la colchicine. Le recrutement des professionnels conviés à participer aux processus consultatifs a visé une diversification raisonnée des expertises, mais un biais de sélection a pu être introduit, et il n'y a eu aucune lecture externe.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

XX mars 2021 : 1^{ère} mise à jour. Des modifications ont été apportées sur les critères de sélection des études primaires pour ne conserver que RS avec méta-analyses et les ECRA, à moins de l'absence de tel devis dans la littérature scientifique disponible au moment de la rédaction. Pour la littérature grise les critères de sélection ont été ajustés pour ne conserver que les documents provenant du Canada et des pays dont le système de santé y est comparable publiés depuis mars 2020. Ajout de 3 études de type ECRA. Ajout de la position des juridictions françaises, australiennes, de l'ASPC et de la Colombie britannique. La section sur les études cliniques en cours a été retirée puisque l'INESSS ne maintient plus à jour le registre depuis le mois d'août 2020.

23 mars 2020 : réponse rapide sur la colchicine. Aucune étude identifiée à ce moment.

RÉFÉRENCES

- Afonina IS, Muller C, Martin SJ, Beyaert R. Proteolytic Processing of Interleukin-1 Family Cytokines: Variations on a Common Theme. *Immunity* 2015;42(6):991-1004.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique [site Web]. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- An N, Gao Y, Si Z, Zhang H, Wang L, Tian C, et al. Regulatory Mechanisms of the NLRP3 Inflammasome, a Novel Immune-Inflammatory Marker in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol* 2019;10:1592.
- BCCDC. Colchicine for Treatment of Non-Hospitalized COVID-19 Patients [site Web]. 2021. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 5 février 2021).
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- Chiu L, Chow R, Chiu N, Lo C-H, Aggarwal R, Lee J, et al. Colchicine use in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021:2021.02.02.21250960.
- Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol* 2018;178(2):350-6.
- Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e2013136.
- Denes A, Lopez-Castejon G, Brough D. Caspase-1: is IL-1 just the tip of the ICEberg? *Cell Death Dis* 2012;3:e338.
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):72-6.
- HAS. Veille des études cliniques publiées pour certains médicaments du Covid-19 [site Web]. 2021. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/veille_covid_fevrier_2021.pdf (consulté le 1er mars 2021).

- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020;(February 22, 2020.)
- Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Menezes PI, Dib SM, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open* 2021;7(1)
- Martinez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis* 2018;269:262-71.
- Mohanty RR, Meher BR, Padhy BM, Das S. Repurposing Colchicine for the Management of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *medRxiv* 2021:2021.02.17.21251884.
- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2020. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 5 février 2021).
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;383(19):1838-47.
- Odan. Colchicine - Monographie [site Web]. 2016.
- Salah HM et Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Colchicine on Mortality and Mechanical Ventilation in COVID-19. *American Journal of Cardiology* 2021;
- Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2019. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/> (consulté le 01 octobre 2019).
- Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv* 2021:2021.01.26.21250494.
- Tardif JC. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv* 2021;
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;381(26):2497-505.

- Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, et al. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2020;142(20):1890-900.
- Walsh M, Srinathan SK, McAuley DF, Mrkobrada M, Levine O, Ribic C, et al. The statistical significance of randomized controlled trial results is frequently fragile: a case for a Fragility Index. *J Clin Epidemiol* 2014;67(6):622-8.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM)	
Date du repérage : 16 mars 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[mh] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2 variants[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Antirheumatic Agents[majr] OR Antibodies, Monoclonal[majr] OR Anticoagulants[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Anti-Inflammatory Agents[majr] OR Antimalarials[majr] OR Antiparasitic Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antiinflammator*[tiab] OR anti-inflammator*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR antiparasitic*[tiab] OR anti-parasitic*[tiab] OR antiplatelet[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR antirheumatic[tiab] OR anti-rheumatic[tiab] OR antithromb*[tiab] OR anti-thromb*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molecu*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutical*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR apreptant[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR auxora[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR daclastavir[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR dextromethorphan[tiab] OR doxycycline[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR equalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR febusostat[tiab] OR fenretinide[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR

	hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavvir[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR icanitab[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ifx-1[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR itolizumab[tiab] OR itraconazole[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kezvara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR leflunomide[tiab] OR lenzilumab[tiab] OR lincomycin[tiab] OR lipoic acid[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR ly-cov555[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR mavrilimumab[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR novaferon[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR otolimab[tiab] OR peginterferon[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR quercetin*[tiab] OR (recovery*[tiab] AND trial*[tiab]) OR regeneron*[tiab] OR regen-cov*[tiab] OR regn-cov2[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR sulodexide[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR telmisartan[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tremfya[tiab] OR triazavirin[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vir-7831[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluza[tiab]
#7	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#8	#7 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6))
#9	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#10	#8 NOT #9

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 16 mars 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	COVID-19/ OR SARS-CoV-2/ OR SARS-CoV-2 variants/ OR Coronavirus Infections/
2	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2
4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Antirheumatic Agents/ OR *Antibodies, Monoclonal/ OR *Anticoagulants/ OR *Anti-Infective Agents/ OR *Anti-Inflammatory Agents/ OR *Antimalarials/ OR *Antiparasitic Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR amipligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09

	OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR auxora OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevsara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 16 mars 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR auxora OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR

	baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)
5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
6	4 NOT 5
7	Conference Abstract.pt
8	6 NOT 7

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews	
Date du repérage : 16 mars 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR

	pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR auxora OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevozara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluz).mp
4	1 AND (2 OR 3)

ANNEXE B

Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-1 Évaluation des articles scientifiques avec l’outil d’évaluation critique d’une étude analytique de l’agence de l’Agence de Santé Public du Canada (ASPC)

Auteurs	Tardif et coll. 2021		Deftereos et coll. 2020		Lopes et coll. 2021	
Plan d’étude	ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2
1. Participants de l’étude représentatifs de la population cible	F	F	F	F	Mo	Mo
2. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	Mo	F	Mo	F	Mo
3. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Mo	Mo	F	F	F	F
4. Justesse du contrôle du biais d’information	F	F	Mo	Mo	F	F
5. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	F	Mo	Mo	F	Mo	F
6. Justesse de la conservation et du suivi	F	Mo	F	F	F	F
7. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d’intervention	F	F	F	M	F	Mo
8. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F	Mo	F	Mo	F
9. Justesse de la conduite éthique	Mo	F	F	F	F	F
10. Justesse et interprétation des tests statistiques	Mo	F	Mo	F	Mo	F
11. Puissance et taille de l’échantillon	F	F	Mo	Mo	Mo	F

12. Possibilité de généralisation des résultats	Mo	Mo	Mo	F	Fa	Mo
13. Faisabilité de la mise en oeuvre	F	F	F	F	F	F
Qualité de l'étude	M	M	M	M	M	M
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Moyenne		Moyenne	

E : élevée F : Forte; M : Moyenne; Mo : Modérée; Fa : Faible.

Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-2 Caractéristiques des études primaires incluses sur la colchicine

Colchicine chez des patients non hospitalisés

Auteurs, année, référence		Tardif et coll. (2021) Janvier 2021 [Tardif et al., 2021]
Journal, plateforme		MedRxiv
Pays		Canada + 5 autres pays
Période de recrutement/ révision dossiers médicaux		Mars 2020 à Décembre 2020
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		ECRA à double insu NCT04322682 (COLCORONA)
N	Total	n = 4 488
	Groupe intervention	n = 2 235
	Groupe comparateur	n = 2253
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 40 ans - Diagnostic de COVID-19 depuis ≤ 24 h - Non hospitalisé ou sans considération immédiate d'hospitalisation - Présenter au moins un des facteurs de risque suivant: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 70 ans • Obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) • Diabetes • Hypertension non contrôlée • Maladie respiratoire connue • Insuffisance cardiaque connue • Maladie coronarienne connue • Présence d'au moins 38,4°C de fièvre durant les derniers 48 h • Dyspnée au moment de la présentation • Bicytopénie • Pancytopénie

Auteurs, année, référence		Tardif et coll. (2021) Janvier 2021 [Tardif <i>et al.</i> , 2021]
		<ul style="list-style-type: none"> • Combinaison d'un compte de neutrophile élevée et de lymphocyte bas.
	Âge	Age moyen (± ET) : Groupe colchicine: 54,4 ± 9,7 ans Groupe placebo: 54,9 ± 9,9 ans Total : 54,7 ans
	Homme	Groupe colchicine : 44,6 % Groupe placebo : 47,5 % Total : 46,1 %
	Comorbidités	<u>Hypertension (%)</u> Groupe colchicine : 34,9 % Groupe placebo : 37,6 % <u>Diabète (%)</u> Groupe colchicine : 19,9 % Groupe placebo : 20,0 % <u>Maladie respiratoire (%)</u> Groupe colchicine : 26,1 % Groupe placebo : 26,9 % <u>Histoire d'infarctus du myocarde (%)</u> Groupe colchicine : 2,9 % Groupe placebo : 3,2 % <u>Histoire d'insuffisance cardiaque (%)</u> Groupe colchicine : 1,1 % Groupe placebo : 0,8 %
	Critères d'exclusion de l'essai	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie intestinale inflammatoire - Diarrhée chronique ou malabsorption; - Maladie neuromusculaire progressive préexistante - Filtration glomérulaire estimée à <30 ml / min / 1,73 m² - Maladie hépatique sévère; - Traitement à la colchicine en cours; - Chimiothérapie pour le cancer en cours

Auteurs, année, référence	Tardif et coll. (2021) Janvier 2021 [Tardif et al., 2021]
	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de sensibilité significative à la colchicine. - Femmes en âge de procréer ou n'employant pas une contraception adéquate - Patient en état de choc ou avec une instabilité hémodynamique
Intervention	Colchicine (0,5 mg BID les 3 premier jours et DIE les 27 jours suivants)
Comparateur	Placébo
Paramètres d'intérêts	<p><u>Paramètre primaire</u> Un composite de décès ou d'hospitalisation dus à une infection au COVID-19 dans les 30 jours suivant la randomisation.</p> <p><u>Paramètres secondaires</u> Sous-groupe des RT-PCR+ pour le composite primaire</p> <p>Les éléments inclus dans le composite (mortalité, hospitalisation) et le besoin de ventilation mécanique dans les 30 jours suivant la randomisation.</p> <p>La présence de pneumonie et d'effets indésirables a également été recensée.</p>
Limites et biais	<p>Arrêt prématuré de l'étude pour des raisons logistiques</p> <p>Suivi court de 30 jours</p> <p>Paramètre d'intérêt principal composite</p> <p>Difficile d'attribuer un effet de la colchicine sur la mortalité</p> <p>Manque d'information sur les critères d'hospitalisation</p> <p>Fragilité sur le plan statistique</p> <p>Déséquilibre dans les groupes pour les pertes au suivi</p>

Colchicine chez des patients hospitalisés

Auteurs, année, référence		Deftereos et coll. Juin 2020 [Deftereos et al., 2020]	Lopes et coll. Janvier 2021 [Lopes et al., 2021]
Journal, plateforme		JAMA Network Open	RMD Open
Pays		Grèce	Brésil
Période de recrutement/ révision dossiers médicaux		3 au 27 avril 2020	11 avril au 30 août 2020
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		ECRA ouvert NCT04326790 16 établissements (GRECCO-19)	ECRA à double insu 1 établissement UTN code ¹⁴ : U1111-1255-6304
N	Total	105	72
	Groupe intervention	55	36
	Groupe comparateur	50	36
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	- ≥ 18 ans - COVID-19 confirmée par RT-PCR - Présence de fièvre (≥ 37,5°C) et d'au moins un des critères suivants suivant: • toux persistante • douleur persistante à la gorge • anosmie, ageusie • asthénie • PaO ₂ < 95 mm Hg à l'air ambiant	- ≥ 18 ans - COVID-19 confirmée par RT-PCR et imagerie - COVID-19 de stade modéré à sévère - Poids > 50 kg - Intervalle QT < 450 ms - Niveau sérique normal de calcium et potassium
	Âge	Âge médian (EIQ) Total : 64 ans (54-76) Groupe colchicine : 63,0 ans (55-70) Groupe placebo : 65 ans (54-80)	Age médian (EIQ) Groupe colchicine : 54,5 ans (42,5-64,5) Groupe placebo : 55,0 ans (42,0-67,0)
	Homme	Total : 58,1 %	Total : 46 %

¹⁴ <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8jyhjh/>

Auteurs, année, référence		Deftereos et coll. Juin 2020 [Deftereos et al., 2020]	Lopes et coll. Janvier 2021 [Lopes et al., 2021]
		Groupe colchicine : 60,0 % Groupe placebo : 56,4 %	Groupe colchicine : 53 % Groupe placebo : 39 %
	Comorbidités	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes
	Critères d'exclusion de l'essai	<ul style="list-style-type: none"> - Femme enceinte, qui allaite ou qui ne prend pas de mesure de contraception efficace - Hypersensibilité connue à la colchicine ou à un des excipients - Insuffisance hépatique sévère - Filtration glomérulaire estimée à < 20 ml / min / 1,73 m² - Besoin de support respiratoire mécanique dans les prochaines 24h selon le jugement du clinician - QTc > 450 msec - Participation à un autre essai Clinique - Traité avec de la colchicine pour une autre indication - Sujet sous hémodialyse - Insuffisance GI sévère, troubles GI sévères, ou ulcère à l'estomac - Troubles hématologiques - Sous traitement actuel ou dans les 14 derniers jours avec un inhibiteur du CYP3A4 ou de la glycoprotéine-P 	<ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 de stade léger - Besoin d'admission aux SI - Diarrhées causant une déshydratation - Femme enceinte, qui allaite - Hypersensibilité connue à la colchicine - Porphyrrie - Myasthénie grave - Arythmie incontrôlée - Cancer métastatique ou chimiothérapie immunosuppressive - Usage régulier de digoxine, amiodarone, verapamil ou inhibiteur de protéase - Maladie chronique du foie avec une insuffisance hépatique
	Intervention	Colchicine Dose initiale de 1,5 mg suivi d'une dose de 0,5 mg une heure après en l'absence d'EI d'ordre GI; puis 0,5 mg BID pendant un maximum de 21 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital (fréquence de ka dise de maintenance réduite à DIE pour les patients avec un poids < 60 kg).	Colchicine 0,5 mg TID pendant 5 jours, puis 0,5 mg BID pendant 5 jours. Pour les sujets ≥ 80 kg la première dose était de 1,0 mg. Pour les sujets avec une filtration glomérulaire estimée à < 30 ml / min / 1,73 m ² : 0,25 mg TID pendant 5 jours, puis 0,25 mg BID pendant 5 jours.
	Comparateur	Standards de soins pouvant inclure chloroquine ou hydroxychloroquine; azithromycine, lopinavir-ritonavir. tocilizumab	Placébo

Auteurs, année, référence	Deftereos et coll. Juin 2020 [Deftereos et al., 2020]	Lopes et coll. Janvier 2021 [Lopes et al., 2021]
Paramètres d'intérêts	Détérioration de 2 points sur une échelle clinique ¹⁵ qui en compte 7 (paramètre primaire) Besoins en ventilation mécanique invasive ou non Mortalité toute cause Effets indésirables	Durée sous support en oxygène Durée d'hospitalisation Admission et durée aux SI Mortalité toute cause Effets indésirables
Limites et biais	Devis ouvert Usage de standards de soins dont la pertinence clinique n'a pas été démontré (hydroxychloroquine; lopinavir-ritonavir) Manque de puissance statistique Faible nombre de participants	Usage de standards de soins dont la pertinence clinique n'a pas été démontré (hydroxychloroquine) Faible nombre de participants Doses différentes de colchicine selon le poids ou la condition clinique des participants Suivi de courte durée

¹⁵ Échelle clinique utilisée : 1 = non hospitalisé et en parfaite autonomie; 2 = non hospitalisé et incapable de reprendre ses activités normales; 3 = hospitalisé sans support en oxygène; 4 = hospitalisé sous oxygénothérapie; 5 = hospitalisé sous oxygène à haut débit, ou ventilation mécanique non invasive ou les deux; 6 = hospitalisé sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 7 = décédé.

Tableau B-3 Résultats des études primaires incluses

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
Patients non hospitalisés														
Tardif et coll. 2021 (Canada)	ECRA à double insu	Mars à décembre 2020	Population ITT n = 4 488 Groupe colchicine n = 2 235 Groupe placebo n = 2253 Population PCR+ (diagnostic de COVID19 confirmé par PCR) n = 4159 Groupe colchicine n = 2 075 Groupe placebo n = 2 084 Safety population n = 4 412 Groupe colchicine n = 2 195 Groupe placebo n = 2 217	- ≥ 40 ans - Diagnostic de COVID-19 depuis ≤ 24 h - Non hospitalisé ou sans considération immédiate d'hospitalisation - Présenter au moins un des facteurs de risque suivant: • ≥ 70 ans • Obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²) • Diabète • Hypertension non contrôlée • Maladie respiratoire connue • Insuffisance cardiaque connue • Maladie coronarienne connue • Présence d'au moins 38,4°C de fièvre durant les derniers 48 h • Dyspnée au moment de la présentation • Bicytopénie • Pancytopénie • Combinaison d'un compte de neutrophile élevée et de lymphocyte bas.	Colchicine (0,5 mg BID les 3 premier jours et DIE les 27 jours suivants)	Placébo	Paramètre primaire							
							<u>Mortalité ou hospitalisation à 30 jours - n/tot (%)</u> Population ITT	104/2235 (4,7 %)	131/2253 (5,8 %)	0,08	RC : 0,79 (0,61 ; 1,03)	Φ		
							Population PCR+	96/2075 (4,6 %)	126/2084 (6,0 %)	0,04	RC: 0,75 (0,57 ; 0,99)	↑ (en faveur)		
							<u>Mortalité à 30 jours - n/tot (%)</u> Population ITT	5/2235 (0,2%)	9/2253 (0,4 %)	N.D.	RC :0,56 (0,19 ; 1,67)	Φ		
							Population PCR+	5/2075 (0,2 %)	9/2084 (0,4 %)	N.D.	RC : 0,56 (0,19 ; 1,66)	Φ		
							<u>Hospitalisation à 30 jours - n/tot (%)</u> Population ITT	101/2235 (4,5 %)	128/2253 (5,7 %)	N.D.	RC : 0,79 (0,60 ; 1,03)	Φ		
							Population PCR+	93/2075 (4,5 %)	123/2084 (5,9 %)	N.D.	RC : 0,75 (0,57 ; 0,99)	↑ (en faveur)		
							Paramètre secondaire							
							<u>Utilisation de la ventilation mécanique - n/tot (%)</u> Population ITT	11/2235 (0,5 %)	21/2253 (0,9 %)	N.D.	RC : 0,53 (0,25 ; 1,09)	Φ		
							Population PCR+	10/2075 (0,5 %)	20/2084 (1,0 %)	N.D.	RC : 0,50 (0,23 ; 1,07)	Φ		
<u>Effets indésirable (EI) – n/tot (%)</u>														
Safety population														
- EI total	532/2195 (24,2 %)	344/2217 (15,5 %)	< 0,0001	N.D.	↓ (défavor)									
- EI graves	108/2195 (4,9 %)	139/2217 (6,3 %)	0,05	N.D.	↑ (en faveur)									
- EI gastro-intestinal	524/2195 (23,9 %)	328/2217 (14,8 %)	< 0,0001	N.D.	↓ (défavor)									
- EI gastro-intestinal graves	6/2195 (0,3 %)	3/2217 (0,1 %)	0,31	N.D.	Φ									
- Embolie pulmonaire	11/2195 (0,5 %)	2/2217 (0,1 %)	0,01	N.D.	↓ (défavor)									
- Pneumonie grave	63/2195 (2,9 %)	92/2217 (4,1 %)	0,02	N.D.	↑ (en faveur)									
- Diarrhée	300/2195 (13,7 %)	161/2217 (7,3 %)	< 0,0001	N.D.	↓ (défavor)									
- Éruption cutanée	4/2195 (0,2 %)	13/2217 (0,6 %)	0,03	N.D.	↓ (défavor)									
Patients hospitalisés														

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Deftereos 2020 (Grèce)	ECRA ouvert	3 au 27 avril 2020	N = 105	- ≥ 18 ans - COVID-19 confirmée par RT-PCR - Présence de fièvre (≥ 37,5°C) et d'au moins un des critères suivants suivants: • toux persistante • douleur persistante à la gorge • anosmie, ageusie • asthénie • PaO ₂ < 95 mm Hg	Colchicine (n = 55)	Standards de soins (n = 50)	Détérioration de 2 points sur une échelle clinique ¹⁶ qui en compte 7 – n/tot (%) (Paramètre primaire)	1/55 (1,8)	7/50 (14,0)	0,046	RC : 0,11 (0,01; 0,96)	↑ (en faveur)	In this randomized clinical trial, participants who received colchicine had statistically significantly improved time to clinical deterioration. There were no significant differences in high-sensitivity cardiac troponin or C-reactive protein levels. These findings should be interpreted with caution.
							Durée médiane d'hospitalisation – jours (EIQ)	12 (9 ; 22)	13 (9 ; 18)	0,91	n.d	Φ	
							Besoins en ventilation mécanique invasive ou non – n/tot (%)	1/55 (1,8)	6/50 (12,0)	n.d	n.d	Φ	
							Mortalité toute cause	1/55 (1,8)	4/50 (8,0)	n.d	n.d	Φ	
							Effets indésirables - Diarrhées	25/55 (45,5)	9/50 (18)	0,003	n.d	↓ (défaveur)	
Lopes 2021 (Brésil)	ECRA à double insu	11 avril au 31 août 2020	N = 72	- ≥ 18 ans - Diagnostic de COVID-19 confirmée par RT-PCR et imagerie - COVID-19 de stade modéré à sévère - Poids > 50 kg - Intervalle QT < 450 ms Niveau sérique normal de calcium et potassium	Colchicine (n = 36)	Placébo (n = 36)	Durée médiane avant que ≥ 50 % des sujets du groupe n'est plus besoin de support en oxygène – jours (EIQ)	4,0 (2,0 ; 6,0)	6,5 (4,0 ; 9,0)	<0,001	n.d	↑ (en faveur)	Colchicine reduced the length of both, supplemental oxygen therapy and hospitalisation. The drug was safe and well tolerated. Once death was an uncommon event, it is not possible to ensure that colchicine reduced mortality of COVID-19..
							Besoins de support en oxygène - % - jour 2	67	86	n.d	n.d	n/a	
							- jour 7	9	42	0,001	n.d	↑ (en faveur)	
							Durée médiane d'hospitalisation – jours (EIQ)	7,0 (5,0 ; 9,0)	9,0 (7,0 ; 12,0)	0,003	n.d	↑ (en faveur)	
							Taux d'hospitalisation - % - jour 7	42	72	n.d	n.d	n/a	
							- jour 10	9	39	0,002	n.d	↑ (en faveur)	
							Admission aux SI – n/tot (%)	2/36 (5,6)	4/36 (11,1)	n.d	n.d	Φ	
							Durée de séjour aux SI - jours	12	11	n.d	n.d	Φ	
							Mortalité– n/tot (%)	0/36 (0)	2/36 (5,6)	n.d	n.d	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%) - Diarrhées	6/36 (17)	2/36 (6)	0,26	n.d	Φ	

¹⁶ Échelle clinique utilisée : 1 = non hospitalisé et en parfaite autonomie; 2 = non hospitalisé et incapable de reprendre ses activités normales; 3 = hospitalisé sans support en oxygène; 4 = hospitalisé sous oxygénothérapie; 5 = hospitalisé sous oxygène à haut débit, ou ventilation mécanique non invasive ou les deux; 6 = hospitalisé sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 7 = décédé.

Tableau B-4 Appréciation de la preuve scientifique

Colchicine chez sujets non hospitalisés

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Hospitalisations/mortalité et hospitalisation des patients COVID-19, confirmé par RT-PCR, non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA de phase III à double insu cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants (4 488), suggère que la colchicine, comparativement à un placebo, pourrait potentiellement réduire modestement la survenue des hospitalisations ou décès, ou la survenue d'hospitalisations pendant les 30 jours de la prise du traitement chez des personnes dont le diagnostic de COVID-19 a été confirmé par RT-PCR, qui ont 40 ans et plus, présentent au moins un facteur de complication et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.						
Colchicine	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras colchicine = 2 235 N bras placebo = 2 253 Devis : Analyse d'un ECRA à double insu cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique en deçà du 80% initialement prévu % Indice de fragilité = 1	Modérée	n/a (Une seule étude)	Faible Hospitalisation ou décès : Diminution du risque absolu = 1,4 % Hospitalisation : Diminution du risque absolu = 1,4 %	Modérée Population, contexte clinique Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Innocuité des patients COVID-19 non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA de phase III à double insu, cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants (4 488), suggère que la colchicine, comparativement à un placebo, augmente le risque d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal et pourrait augmenter le risque d'embolie pulmonaire chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.						
Colchicine	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras colchicine = 2 235 N bras placebo = 2 253	Modérée	n/a (Une seule étude)	Modéré EI d'ordre GI : 23,9 % contre 14,8 % Embolie pulmonaire : 11	Modérée Population, contexte clinique Faible

		Devis : Analyse d'un ECRA à double insu cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants			évènements contre 2 évènements soit 0,5 % contre 0,1 %		
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Puissance statistique = en deçà du 80% initialement prévu %					

Colchicine chez sujets hospitalisés

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Évolution clinique des patients COVID-19 hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu et d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 177 sujets, suggère que la colchicine, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, pourrait améliorer l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, bien qu'il demeure une incertitude quant à l'effet cliniquement significatif.						
Colchicine	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :2 N bras colchicine = 91 N bras placebo = 86 Devis : 1 ECRA à double insu 1ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré à élevé Précision : Pas de puissance statistique	Modéré e	Élevée 2 études en faveur de la colchicine	Faible Durée médiane avant que ≥ 50 % des sujets du groupe n'est plus besoin de support en oxygène = 4 jours contre 6,5 jours Détérioration de 2 points sur une échelle clinique = 1 évènements contre 7 évènements soit 1,8 % contre 14 %	Faible Population, contexte clinique Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Durée d'hospitalisation des patients COVID-19 hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu et d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 177 sujets, suggère que la colchicine, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, pourrait réduire la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation bien que les résultats ne soient pas cohérents entre les études et qu'il demeure une incertitude quant à l'effet cliniquement significatif.							
Colchicine	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :2 N bras colchicine = 91 N bras placebo = 86	Modéré e	Modérée 1 étude en faveur de la colchicine (n=72) et 1 étude sans différence SS (n=105)	Faible Durée d'hospitalisation = 7 à 12 jours contre 9 à 13 jours	Faible Population, contexte clinique	Faible
		Devis : 1 ECRA à double insu 1ECRA à devis ouvert					
		Biais/limites: Modéré à élevé					
		Précision : Pas de puissance statistique					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Innocuité des patients COVID-19 hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu et d'un ECRA à devis ouvert, avec un total de 177 sujets, suggère que la colchicine, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, augmente le risque d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.							
Colchicine	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :2 N bras colchicine = 91 N bras placebo = 86	Modéré e	Modérée 1 étude en défaveur de la colchicine (n=105) et 1 étude sans différence SS (n=72)	Modéré EI d'ordre GI = 17 à 45,5 % contre 6 à 18 %	Faible Population, contexte clinique	Modéré
		Devis : 1 ECRA à double insu 1ECRA à devis ouvert					
		Biais/limites: Modéré à élevé					
		Précision : Pas de puissance statistique					

ANNEXE C

Recommandations cliniques

Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts

Jurisdiction	Recommandation
<p>Australie – 24 février 2021 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020]</p>	<p>Do not use colchicine for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval.</p> <p>General adult population There is currently limited evidence about the impact of colchicine on patient-relevant outcomes in the treatment of COVID-19. The panel has significant concerns regarding the potential harms of unproven treatments. We therefore recommend that colchicine should only be used to treat COVID-19 in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.</p> <p>Children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, people requiring palliative care and older people living with frailty or cognitive impairment There is an urgent need for trials that include these populations to inform clinical management of COVID-19. Given the limited evidence in the general adult population, use of colchicine to treat COVID-19 in these populations should be avoided until evidence becomes available.</p> <p>Benefit an risk General adult population In addition to uncertainty around benefits for patients with COVID-19, there are known side effects and harms associated with colchicine including diarrhoea. Overdose of colchicine can cause severe diarrhoea and dehydration, bone marrow suppression, metabolic acidosis and shock.</p> <p>Children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, people requiring palliative care and older people living with frailty or cognitive impairment There are additional concerns regarding harms as colchicine has not been sufficiently tested in these populations. For people requiring palliative care, the benefits for symptom management are uncertain. Studies of colchicine in pregnancy for some rheumatological conditions have shown no increase in major fetal anomalies or pregnancy loss</p>
<p>Canada (ASPC) -12 mars 2021¹⁷</p>	<p>Le Groupe de travail sur la pharmacologie clinique recommande que l'utilisation de la colchicine comme traitement pour les patients non hospitalisés atteints de COVID-19- pour un emploi non-conforme-soit limitée à des essais contrôlés aléatoires. Des preuves cliniques supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si les avantages potentiels de la colchicine l'emportent sur les risques connus et potentiels. Ces orientations/recommandations seront mises à jour à mesure que des preuves évaluées par des pairs apparaîtront, en particulier à partir d'essais cliniques suffisamment puissants qui peuvent fournir des preuves supplémentaires des risques et des bénéfices dans des sous-groupes de patients spécifiques (comorbidités, populations âgées/pédiatriques, ethnicité ou sexe).</p>
<p>Canada (Colombie Britannique) – 29 janvier 2021 [BCCDC, 2021]</p>	<p>For Mildly Ill COVID-19 Non-Hospitalized Patients: The CTC does not recommend the routine use of colchicine at this time.</p>

¹⁷ <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/organisation/mandat/a-propos-agence/organismes-consultatifs-externes/covid-19-groupe-travail-special-pharmacologie-clinique/declaration-colchicine.html>

	<p>In patients aged 40 years or older with PCR-confirmed COVID-19 who have at least one risk factor* and no contraindications#, colchicine 0.6 mg PO BID x 3 days, then 0.6 mg daily x 27 days may be considered on a case-by-case basis in discussion with the patient by clearly highlighting the uncertainty in the benefit of treatment, and the risks and potential adverse effects. Informed consent should be obtained and treatment initiated as soon as possible.</p> <p>Possible Benefit = Colchicine may prevent hospitalization in 1 out of 71 patients (4.5% colchicine vs. 5.9% placebo).</p> <p>Possible Harms = Side-effects include diarrhea (14% colchicine vs. 7% placebo) and nausea (2% colchicine vs. 2% placebo), and pulmonary embolism (0.5% colchicine vs. 0.1% placebo).</p> <p>Colchicine is not recommended for prophylaxis or treatment of hospitalized COVID-19 patients outside of approved randomized-controlled trials.</p> <p>*Age >70 years, obesity (BMI >30 kg/m²), diabetes, hypertension (systolic >150 mmHg), respiratory or coronary disease, heart failure, fever >38.4°C, or dyspnea.</p> <p># Contraindications – GFR <30 mL/min, inflammatory bowel disease, chronic diarrhea or malabsorption, neuromuscular disease, severe liver disease, chemotherapy, current colchicine treatment, hypersensitivity to colchicine, or concurrent medications that interact with colchicine (e.g. amiodarone, azoles, carvedilol, cyclosporine, estradiol, macrolides, propafenone, protease inhibitors, quinidine, quinine, verapamil).</p>
<p>France (HAS) – 19 février 2021 [HAS, 2021]</p>	<p>A ce jour, la preuve d'efficacité de la colchicine dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées.</p> <p>Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.</p>

ANNEXE D

Tableau D-1 Experts ayant collaboré avec l'INESSS sur la colchicine pour cette 1^{ère} mise à jour

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Janvier 2021	M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Janvier 2021	Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Janvier 2021	Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Janvier 2021	Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
Janvier 2021	Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Janvier 2021	Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Janvier 2021	Mme Julie Forté, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis (en remplacement de Mme Covrig pour la rencontre de février)
Janvier 2021	Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Janvier 2021	Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Janvier 2021	Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Janvier 2021	Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
Janvier 2021	Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent, Rimouski
Janvier 2021	Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
Janvier 2021	Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Janvier 2021	M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Janvier 2021	Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et anesthésiologiste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Janvier 2021	Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

Tableau D-2 Experts ayant collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Mars, avril, mai 2020	Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars, avril, mai 2020	Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoynes, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars, avril, mai 2020	Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars	Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Janvier-février 2021	Dr Patrick Bellemare MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital du Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars, avril 2020	Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à janvier 2021	Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Mars 2020 à février 2021	Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Mars 2020 à février 2021	Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Mars à mai 2020	M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Octobre 2020 à février 2021	Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Mars à mai 2020	Mme Mélanie Gilbert, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars à mai 2020	Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars à mai 2020	Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
Mars 2020	Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars 2020 à février 2021	Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent, Rimouski
Mars 2020	Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Mars, avril 2020	Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars à mai 2020	Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal, Montréal
Mars, avril 2020	Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020	Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Mars à aout 2020	Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars 2020 à février 2021	M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Mars à aout 2020	Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Chicoutimi
Mars à mai 2020	Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, CHUM, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Octobre 2020	Dre Louise Passerini MD, DESS bioéthique, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars à mai 2020	Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Mars 2020	Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal
Octobre 2020 à février 2021	Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale
Mars 2020 à février 2021	Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars 2020 à février 2021	Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars, avril 2020	Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

Tableau D-3 Historiques des échanges avec les experts

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les experts
Semaine 23 mars 2020	<ul style="list-style-type: none"> • échanger sur les données actuelles sur plusieurs médicaments à visée thérapeutique actuellement étudiés dans le contexte de la COVID-19, • discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique 	En absence d'étude avec un devis optimal pour apprécier l'efficacité sur des paramètres cliniques d'intérêts, l'usage de médicaments où il demeure des incertitudes ne devrait pas être favorisé. Le recrutement dans des protocoles de recherche devrait être privilégié.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

