

8 juillet 2020

Réponse rapide

COVID-19 et Lopinavir / Ritonavir

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

Cette réponse mise à jour a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et de la Direction des services de santé 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 978-2-550-86374-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit COVID-19 et Lopinavir/ritonavir. Québec, Qc : INESSS; 2020. 49 p.

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

COVID-19 ET LOPINAVIR/RITONAVIR

CONTEXTE

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 l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire 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, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

POSITION DE L'INESSS [8 JUILLET 2020]

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et sur les consultations menées, malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS estime que :

PROPHYLAXIE

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

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'usage de l'association lopinavir/ritonavir en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2. [Niveau de preuve scientifique : insuffisant]

Des essais cliniques sont en cours de réalisation quant à l'usage de l'association lopinavir/ritonavir en prophylaxie pré- ou post- exposition ; ils permettront de mieux apprécier les effets de l'association lopinavir/ritonavir en prévention et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.

TRAITEMENT

COVID-19 confirmée, patients non hospitalisés

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

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'association lopinavir/ritonavir chez des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. [Niveau de preuve scientifique : insuffisant]

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés dans un état grave ou critique

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

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) et trois études de cohorte rétrospectives, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir n'amène aucune amélioration statistiquement significative des symptômes de la COVID-19 (fièvre, toux, état pulmonaire) chez les patients (≥ 5 ans) dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique : Faible].

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir n'amène aucune amélioration clinique significative chez les patients (≥ 18 ans) atteints de COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique : Faible].

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA et trois études de cohorte rétrospectives, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir n'amène aucune réduction significative de la durée d'hospitalisation des patients (≥ 18 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique : Faible].

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA et une étude de cohorte rétrospective, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir ne semble pas amener de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité des patients (≥ 18 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique : Faible].

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et une étude de cohorte rétrospective conduits dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble indiquer que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir comparativement au traitement de soutien n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires [Niveau de preuve scientifique : Faible].

Plusieurs essais cliniques sont encore en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets de l'association lopinavir/ritonavir, en combinaison ou non avec d'autres médicaments à visée thérapeutique, dans l'évolution clinique ou le pronostic de la COVID-19 et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Il a été demandé à l'INESSS d'analyser la place du lopinavir/ritonavir dans le traitement de la COVID-19 et d'assurer une veille scientifique pour actualiser l'état des connaissances le cas échéant.

Compte tenu de la publication de nouvelles études cliniques sur l'usage de l'association lopinavir/ritonavir comme traitement à visée thérapeutique de la COVID-19, il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse. Subséquemment, ce document sera mis à jour uniquement lors de la publication de nouvelles études pouvant entraîner un changement dans les positions prises par l'INESSS quant à l'usage de l'association lopinavir/ritonavir.

1. MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Est-ce que l'association lopinavir/ritonavir est efficace et sécuritaire pour un usage en prévention de la COVID-19?

Est-ce que l'association lopinavir/ritonavir est efficace et sécuritaire pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation?

Est-ce que l'association lopinavir/ritonavir est efficace et sécuritaire pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état exige une hospitalisation?

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

Type de revue de littérature : revue rapide non systématique

Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un bibliothécaire en utilisant notamment les mots clés suivants : lopinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, kaletra, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SRAS-CoV-2. Le 17 juin, des modifications ont été apportées à la stratégie de recherche utilisée pour la veille des études publiées sur les médicaments à visée thérapeutique pour y exclure les devis et documents ne répondant plus aux critères de sélection, lesquels ont été actualisés en juin 2020. La stratégie est disponible à l'annexe A. Pour les études cliniques en cours, le repérage a été effectué par un professionnel scientifique en utilisant le nom des médicaments. Pour la physiopathologie de la COVID-19 un professionnel scientifique a effectué le repérage scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : *clinical characteristics*, *clinical feature*, COVID-19, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SRAS-CoV-2.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 6 juillet 2020) : PubMed, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials,

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 6 juillet 2020) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), sites web de ministères de la santé d'autre pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), Centers for disease control aux États-Unis (CDC).

Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé ainsi que la base de données des médicaments Micromedex¹, Mothertobaby², CRAT³, InfantRiskCenter⁴, des ouvrages et ressources de référence en grossesse et allaitement [Ferreira et al., 2013; Briggs et al., 2009], LactMed Drugs and lactation database/UKTIS UK Teratology information service⁵) et des ressources spécialisées en pédiatrie [AAP, 2018]. Uptodate et Vigilance ont aussi été consultés. La monographie de l'association lopinavir/ritonavir ainsi que des bases de référence concernant les interactions médicamenteuses des médicaments antirétroviraux ont également été consultées.

Sélection des publications :

La sélection des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un seul professionnel scientifique. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux pour la sélection des documents présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2.

Quant au processus de mise à jour de la littérature scientifique, un bibliothécaire a été mis à contribution et un professionnel scientifique a validé la pertinence de conserver les études transmises en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion. Compte tenu de la publication de nouvelles études cliniques avec de meilleurs devis, les critères d'inclusion et exclusion ont été modifiés depuis la dernière mise à jour pour ne conserver, en ce qui concerne l'efficacité du traitement, que les études de cohortes comparatives de plus de 30 sujets et les ECRA et en ce qui concerne les comparateurs que l'usage de soins standards, de placebo, d'une posologie ou d'une durée de traitement différente du même traitement.

Pour les documents portant sur la physiopathologie de la COVID-19, les revues systématiques et narratives publiées en 2020 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension

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

L'extraction des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, tirées des études cliniques publiées, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableau B-1 et B-2). L'extraction des caractéristiques des études cliniques en cours a été réalisée par un seul professionnel scientifique et est disponible sur le [site web de l'INESSS](#). L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble

¹ <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

² <https://mothertobaby.org/> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

³ <https://lecrat.fr/> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

⁴ <https://www.infantrisk.com/> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

⁵ https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J383v04n01_14 (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

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 et validées par un deuxième. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé⁶, modéré⁷, faible⁸ et insuffisant⁹ (annexe B, tableau B-3). 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. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative textuelle a été réalisée [Lucas *et al.*, 2007]

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

| Inclusion | |
|-----------------------------|--|
| Population | COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, prophylaxie COVID-19 |
| Intervention | Lopinavir/ritonavir seul +/- soins standards |
| Comparateur | Placébo, soins standards, autre posologie ou durée de traitement |
| Paramètres d'intérêt | <u>Prophylaxie</u> RT-PCR négatif ; absence de symptômes et signe de la maladie <u>Traitement</u> Amélioration ou résolution des symptômes et signes cliniques Délai entre le moment de l'apparition des symptômes et admission à l'hôpital, hospitalisation, sortie, décès, effets indésirables |
| Langue | Les études publiées dans d'autres langues ont été incluses 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 études ont été extraites du résumé. |
| Exclusion | |
| Population | Autres que COVID-19 |
| Comparateur | Autre agent thérapeutique |
| Devis | <u>Prophylaxie</u> : Série de cas < 20 sujets ; étude descriptive ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial <u>Traitement</u> : Rapport de cas ; série de cas ; étude descriptive ; étude de cohorte sans comparateur (ne s'applique que pour l'efficacité ; pas pour l'innocuité), étude de cohorte avec comparateur < 30 sujets ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial |

⁶ 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.

⁷ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont 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.

⁸ 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.

⁹ 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.

| | |
|-----------------------------|---|
| Intervention | Produits sanguins, traitement non pharmacologique, médicament dans la prise en charge globale et non ciblé COVID-19 |
| 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 SRAS-CoV-2 |
| Intervention | Prévention ou prise en charge thérapeutique et suivi |
| Professionnels ciblés | Médecins |
| Paramètres d'intérêt | Recommandations, position sur l'association lopinavir/ritonavir Modalités d'usage de l'association lopinavir/ritonavir |
| Contexte de soins | Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs |
| Type de documents | Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies |
| Langue | Français, anglais, italien, espagnol |

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées 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.

Processus de participation

Consultations : Un groupe de 41 experts, qui proviennent de Montréal, l'Estrie, Québec, Chaudière-Appalaches, Mauricie-Centre-du-Québec, Saguenay-Lac-St-Jean, Bas St-Laurent, incluant :

- 17 microbiologistes-infectiologues
- 1 interniste-intensiviste
- 3 pneumologues dont deux intensivistes
- 2 immunologues
- 3 urgentologues dont un intensiviste
- 4 pédiatres-infectiologues
- 1 intensiviste-pédiatrique
- 2 gynécologues-obstétriciens

- 7 pharmaciens

Au cours de la semaine du 23 mars 2020, ces cliniciens ont été invités à échanger sur les données actuelles, à partager leur opinion, à discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique. Ils ont ensuite été appelés à prendre position, par le biais d'un sondage, sur la priorisation de l'enrôlement des patients dans des projets de recherche ainsi que sur l'usage en dehors d'un cadre de recherche de certains médicaments à visée thérapeutique pour lesquels il y a une insuffisance de preuve scientifique en date du 30 mars 2020, et ce, que ce soit en prophylaxie ou chez les patients ayant un diagnostic confirmé dont l'état clinique exige ou non une hospitalisation. Ils ont aussi été invités à se prononcer sur la faisabilité et l'acceptabilité de la mise en place d'un comité d'experts multicentrique regroupant minimalement des expertises en microbiologie-infectiologie, soins critiques et pharmacie pour les prises de décision au cas par cas conditionnellement au recueil d'information pour mieux documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec. Le 15 avril 2020, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur l'association lopinavir/ritonavir depuis le 23 mars 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influencent leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. Pour cette mise à jour, les études ajoutées n'ont pas été présentées au groupe d'experts.

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts.

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 mise à jour 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 mise à jour a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

2.1.1. Présentation de la maladie

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire. Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN qui se lie aux cellules humaines par le biais de ses glycoprotéines S à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko et al., 2020; Zhou et al., 2020]. Cette enzyme se trouve notamment à la surface des cellules épithéliales qui tapissent le tractus respiratoire, le tube digestif, les reins et le cœur [Zou et al., 2020; Li et al., 2003]. Compte tenu de la transmissibilité accrue du SRAS-CoV-2 comparativement au SRAS-CoV, des chercheurs ont émis l'hypothèse que d'autres glycoprotéines de surface contenant de l'acide sialique pourraient permettre aux particules virales de se fixer et d'entrer par fusion dans les cellules des voies respiratoires [Fantini et al., 2020]. Une fois 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]. Une multiplication virale importante provoque généralement une mort des cellules infectées. Les dommages entraînent une mobilisation des cellules immunitaires locales et une production de chimiokines et de cytokines proinflammatoires qui permettent à leur tour le recrutement massif d'autres cellules pour contenir l'infection.

La COVID-19 se manifeste le plus souvent par une toux sèche et de la fièvre, des symptômes pouvant s'apparenter à ceux d'un rhume ou d'une grippe; certains patients développant une dyspnée. L'expérience clinique montre qu'elle peut être accompagnée d'une lymphopénie qui semble directement influencer le pronostic [Liu *et al.*, 2020a; Tan *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020]. Une pneumonie interstitielle, caractérisée par des opacités en verre dépoli généralement périphériques et bilatérales à l'imagerie pulmonaire [Yang et al., 2020] survient dans les formes plus graves de la maladie. Elle est associée à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [Thompson et al., 2017] et même à un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang et al., 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de ces formes sévères de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (cytokine release syndrome, CRS) [Fu *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020a].

2.1.2. Plausibilité biologique et données pré-cliniques

L'association lopinavir/ritonavir est utilisée comme traitement antiviral contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [Chandwani et Shuter, 2008]. Elle exerce son activité antivirale en inhibant les protéases virales nécessaires à la traduction et à la maturation de protéines virales nécessaires à la réplication du virus à l'intérieur des cellules de l'hôte

et à sa propagation [Chhikara et al., 2020; Chandwani et Shuter, 2008]. La protéase de type chymotrypsine du SRAS-CoV-2 partage des fonctions similaires aux protéases du virus de l'hépatite C et du VIH [Chen et al., 2020]. L'association lopinavir/ritonavir a démontré une activité antivirale *in vitro* et *in vivo* sur des souches de SRAS-CoV et de MERS-Cov [Chan et al., 2015; de Wilde et al., 2014]. Des résultats d'essais préliminaires indiquent que la combinaison de l'association lopinavir/ritonavir et de la ribavirine a procuré des résultats favorables tant au niveau virologique que clinique chez des patients infectés par le SRAS-CoV [Chu et al., 2004].

Le lopinavir, et non le ritonavir, posséderait une action inhibitrice sur la réplication du virus SRAS-CoV-2 dans des cellules simiennes infectées, avec une concentration efficace à 50 % (EC50) inférieure à 100 µm (26,1 µM) [Choy et al., 2020]. Il faut noter cependant que cette concentration est supérieure à la concentration sérique atteinte chez les patients atteints de VIH et traités avec 400 mg de lopinavir combiné à 100 mg de ritonavir deux fois par jour [Lopez-Cortes et al., 2013] et que les doses nécessaires pour obtenir le niveau sérique optimal seraient inutilisables en raison du risque de toxicité [Cattaneo *et al.*, 2020]. À noter que dans l'étude de Liu et coll., aucune activité antivirale directe n'a été détectée autant avec le lopinavir seul qu'avec le ritonavir seul lors du traitement de cellules simiennes infectées avec le SRAS-CoV-2 [Liu *et al.*, 2020c].

2.1.3. Données cliniques sur l'efficacité

Depuis le début de la pandémie, peu d'études cliniques ont été publiées sur l'association lopinavir/ritonavir dans le traitement de la COVID-19. Ces études sont décrites ci-dessous en fonction du type de prise en charge, soit la prophylaxie pré/post-exposition, ou le traitement de patients dont l'état de santé requiert ou non une hospitalisation. Seuls les paramètres d'intérêts sur l'amélioration ou la résolution des symptômes ou des signes radiologiques, l'évolution clinique, le pronostic ou la mortalité sont présentés.

En date du 6 juillet 2020, quatre nouvelles études ont été retenues depuis la dernière mise à jour (9 avril 2020) [Kim *et al.*, 2020b; Li *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020]. De plus, en raison de la disponibilité de devis mieux adaptés, avec une qualité méthodologique jugée plus acceptable, ainsi que de l'ajustement des critères de sélection concernant les résultats d'intérêts retenus et les comparateurs, un essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA), trois études de cohortes rétrospectives, une série de cas et deux rapports de cas ont été retirés du présent document mis à jour [Deng *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Jun *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020a; Young *et al.*, 2020].

L'association lopinavir/ritonavir en prophylaxie

En date du 6 juillet 2020, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de l'association lopinavir/ritonavir 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 l'association lopinavir/ritonavir en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

L'association lopinavir/ritonavir chez des patients non hospitalisés

En date du 6 juillet 2020, aucune étude publiée n'a été repérée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de l'association lopinavir/ritonavir en communauté pour des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Appréciation de la preuve scientifique

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'association lopinavir/ritonavir chez des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

L'association lopinavir/ritonavir chez des patients hospitalisés

En date du 6 juillet 2020, deux ECRA comprenant respectivement 199 et 86 sujets [Cao *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020], et quatre études de cohortes rétrospectives comprenant respectivement 97, 184, 120 et 47 sujets ont été retenus [Kim *et al.*, 2020b; Shi *et al.*, 2020; Yan *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020].

Description des études retenues — Efficacité

Un sommaire des caractéristiques de chacune des études retenues est présenté dans le tableau B-1 de l'annexe B. En bref, les deux ECRA ont été révisés par des pairs. Un a été réalisé à simple insu [Li *et al.*, 2020] et l'autre en mode ouvert [Cao *et al.*, 2020] avec comme comparateur soit l'absence de traitement antiviral ou soit l'usage de soins standards, respectivement. En ce qui concerne les quatre études de cohortes retenues, elles sont toutes rétrospectives avec une cohorte comparative ayant reçu des soins standards. Trois des quatre études de cohortes ont été révisées par des pairs [Shi *et al.*, 2020; Yan *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020] alors que la 4^e provient de la plateforme medRxIV [Kim *et al.*, 2020b].

Toutes les études retenues se sont déroulées dans un seul établissement avec un nombre de sujets variant entre 47 et 199. La majorité des études ont été effectuées chez des adultes, alors qu'une étude acceptait les sujets à partir de l'âge de 5 ans [Ye *et al.*, 2020]. Dans les six études, les participants devaient avoir une infection confirmée par le SRAS-CoV-2 et être hospitalisés. La posologie utilisée pour l'association lopinavir/ritonavir était semblable dans ces études, soit 400 mg de lopinavir (2

comprimés de 200 mg) et 100 mg de lopinavir (2 comprimés de 50 mg) deux fois par jour pour une durée variant entre 7 et 14 jours.

Les paramètres cliniques d'intérêt étaient variables entre les publications toutefois, l'amélioration des symptômes (p. ex. : fièvre, toux), de l'état clinique, la durée d'hospitalisation, le taux de mortalité et l'innocuité sont des paramètres communs ayant été mesurés dans plus d'une étude.

Certaines limites présentes dans les études retenues méritent d'être soulignées. D'abord, aucun des ECRA n'a été réalisé à double insu, ou avec un placebo. Dans l'étude de Cao et coll., une certaine hétérogénéité est présente au niveau des caractéristiques de base des patients (p. ex. : usage de vasopresseur ou de ventilation mécanique)[Cao *et al.*, 2020]. Des variations ont également été constatées dans le type de population. Alors qu'une forte proportion de sujets atteints sévèrement de la COVID-19 était incluse dans l'étude de Cao et coll. [Cao *et al.*, 2020], une population présentant une condition légère à modérer, mais requérant une hospitalisation a fait l'objet de l'étude de Li et coll. [Li *et al.*, 2020]. Dans les études de cohortes rétrospectives, hormis les limites inhérentes à ce type de devis, une faible taille d'échantillon par groupe de traitement a été constatée [Kim *et al.*, 2020b; Shi *et al.*, 2020] ainsi qu'un déséquilibre dans le nombre de patients entre le groupe de traitement et le groupe contrôle [Shi *et al.*, 2020; Yan *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020] et une hétérogénéité entre les groupes pour certaines caractéristiques de patients (p. ex. : âge, sévérité de la COVID-19, présence de dyspnée) [Kim *et al.*, 2020b; Yan *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020]. Les auteurs des sept études retenues précisent peu les soins standards reçus et les analyses tiennent rarement compte de ces soins. Sur le plan des tests statistiques, aucune analyse de puissance n'est présente dans l'étude de Li et coll. [Li *et al.*, 2020] alors que dans l'étude de Cao et coll., il est indiqué qu'un échantillon de 160 patients devait procurer une puissance statistique de 80 % pour détecter une différence. Toutefois, les auteurs ont mentionné qu'une fois un recrutement de 160 sujets atteint, les calculs semblaient démontrer une puissance statistique inférieure à 80 %. Cependant, aucune information sur la puissance obtenue avec les 199 sujets recrutés n'est mentionnée par les auteurs [Cao *et al.*, 2020]. Finalement, aucune analyse de puissance statistique n'a été réalisée dans les 4 études de cohortes [Kim *et al.*, 2020b; Shi *et al.*, 2020; Yan *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020].

Résultats sur l'amélioration/résolution des symptômes ou des signes radiologiques associés à la COVID-19

L'effet du traitement par l'association lopinavir/ritonavir sur les symptômes des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation a été évalué dans plusieurs des études retenues. Parmi les symptômes analysés, une des études de cohorte retenues montre que le temps nécessaire pour la disparition de la fièvre est réduit de manière statistiquement significative dans le groupe traité en comparaison au groupe ayant reçu un traitement de soutien ($4,8 \pm 1,9$ jours vs $7,3 \pm 1,5$ jours, respectivement; $p = 0,0364$) [Ye *et al.*, 2020]. Cependant, dans les études de Li et coll. et de Kim et coll. aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le nombre de

patients sans fièvre après 14 jours (88,9 % vs 100 %; $p > 0,05$) [Li *et al.*, 2020], ou sur la durée moyenne de la fièvre ($6,0 \pm 4,7$ jours vs $2,0 \pm 2,4$ jours) [Kim *et al.*, 2020b] avec, pour les deux études, une tendance en défaveur du traitement avec l'association lopinavir/ritonavir. En ce qui concerne la toux, autant dans le soulagement de celle-ci (76,2 % vs 44,4 %; $p > 0,05$) [Li *et al.*, 2020] que dans sa durée moyenne ($6,8 \pm 5,6$ jours vs $8,9 \pm 7,6$ jours) [Kim *et al.*, 2020b] aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre le traitement avec l'association lopinavir/ritonavir en comparaison au traitement de soutien. Toutefois, une tendance en faveur du traitement avec l'association lopinavir/ritonavir a été observée.

L'analyse de l'effet du traitement avec l'association lopinavir/ritonavir sur l'état pulmonaire des sujets atteints de COVID-19 en comparaison avec le traitement de soutien a été réalisée dans deux des études retenues et aucune différence statistiquement significative n'a été observée que ce soit dans l'amélioration sur le plan de la tomodensitométrie thoracique [Li *et al.*, 2020] ou dans le volume moyen de la pneumonie mesuré par tomodensitométrie [Shi *et al.*, 2020] (Tableau B-2). De même, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée sur le pourcentage de résolution de la pneumonie des sujets traités avec l'association lopinavir/ritonavir comparativement à ceux qui ont reçu un traitement de soutien (44,4 % vs 41,2 %) [Shi *et al.*, 2020].

Résultat sur l'évolution clinique

Dans l'étude de Cao et coll., aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité avec l'association lopinavir/ritonavir et le groupe ayant reçu des soins standards autant dans le nombre de jours avant l'obtention d'une amélioration clinique de 2 échelons sur une échelle ordinaire¹⁰ à 7 échelons (16,0 [13,0-17,0] vs 16,0 [15,0-18,0]; RRI = 1,31 [IC à 95 % = 0,95 à 1,80]; $p = 0,09$) que dans le nombre de personnes s'étant amélioré à 28 jours¹¹ de suivi (78,8 % vs 70,0 %; diff = 8,8 [IC à 95 % = -3,3 à 20,9]) [Cao *et al.*, 2020]. Dans une analyse de sous-groupe en fonction du nombre de jours depuis l'apparition des symptômes, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre le groupe traité avec l'association lopinavir/ritonavir et le groupe ayant reçu des soins standards que les symptômes soient apparus depuis moins de 12 jours ou depuis plus de 12 jours (Tableau B-2).

¹⁰ Cao et coll. : échelle ordinaire à 7 échelons: 7 – Mort; 6 – Hospitalisé, avec oxygénation invasive ou ECMO; 5 – Hospitalisé, avec oxygénation non invasive ou à haut débit; 4 – Hospitalisé, nécessitant une oxygénation à faible débit; 3 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation; 2 – Non hospitalisé, avec une limitation des activités; 1 – Non hospitalisé sans limitation des activités.

¹¹ Une amélioration clinique statistiquement significative a été observée en faveur du traitement avec l'association lopinavir/ritonavir sur le nombre de patients lors du suivi à 14 jours (45,5 % vs 30,0 % ; diff = 15,5 [IC à 95 % = 2,2 à 28,8]) [Cao *et al.*, 2020]

Résultat sur la durée d'hospitalisation

Une analyse de la durée d'hospitalisation en fonction du traitement a été effectuée dans quatre études retenues. Parmi celles-ci, deux études de cohorte ne constatent aucune différence statistiquement significative dans la durée moyenne d'hospitalisation entre les deux groupes de traitement (Tableau B-2) [Kim *et al.*, 2020b; Shi *et al.*, 2020].

Cependant, une étude de cohorte montre une augmentation statistiquement significative de la durée médiane de l'hospitalisation dans le groupe traité avec l'association lopinavir/ritonavir comparativement au traitement de soutien (23 jours [19-27] vs 18,5 jours [13-22, 5]; $p < 0,01$) [Yan *et al.*, 2020]. Inversement un ECRA indique une réduction statistiquement significative dans la durée médiane d'hospitalisation (14 jours vs 16 jours; $\text{diff} = 1$ [IC à 95 % : 0 à 2]) ou dans le délai entre l'entrée des sujets dans l'étude et leur sortie de l'hôpital (12 jours vs 14 jours; $\text{diff} = 1$ [IC à 95 % : 0 à 3]) lorsque les sujets sont traités avec l'association lopinavir/ritonavir [Cao *et al.*, 2020].

Résultat sur la mortalité

Seules deux études retenues ont inclus ce paramètre clinique d'intérêt et aucune différence statistiquement significative n'a été constatée dans le taux de mortalité à 28 jours entre le groupe traité avec l'association lopinavir/ritonavir et le traitement standard dans l'étude de Cao et coll. (19,2 % vs 25,0 % ; $\text{diff} = - 5,8$ [IC à 95 : -17,3 à 5,7]) [Cao *et al.*, 2020] alors qu'aucun décès n'a été observé tout au long de l'étude de Kim et coll. (0 % vs 0 % ; $p = 1,00$) [Kim *et al.*, 2020b]. Dans une analyse de sous-groupe en fonction du nombre de jours depuis l'apparition des symptômes, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux de mortalité entre le groupe traité avec l'association lopinavir/ritonavir et le groupe ayant reçu des soins standards, que les symptômes soient apparus depuis moins de 12 jours ou depuis plus de 12 jours (Tableau B-2) [Cao *et al.*, 2020].

Appréciation de la preuve scientifique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA et trois études de cohorte rétrospectives, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir n'amène aucune amélioration statistiquement significative des symptômes de la COVID-19 (fièvre, toux, état pulmonaire) chez les patients (≥ 5 ans) dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : Faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir n'amène aucune amélioration clinique significative chez les patients (≥ 18 ans) atteints de COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : Faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA et trois études de cohorte rétrospectives, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir n'amène aucune réduction significative de la durée d'hospitalisation des patients

(≥ 18 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : Faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA et une étude de cohorte rétrospective, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir ne semble pas amener de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité des patients (≥ 18 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : Faible

2.1.4. Données cliniques sur l'innocuité

Le profil d'effets indésirables de l'association lopinavir/ritonavir comprend des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), un risque accru d'arythmies cardiaques en raison de l'allongement possible de l'onde QT, un risque accru d'infections, une élévation des enzymes hépatiques, des triglycérides et du cholestérol-LDL ainsi qu'une augmentation de la glycémie [Corporation AbbVie, 2019]. Ces deux inhibiteurs de protéase peuvent être utilisés au cours de la grossesse (sauf la solution buvable qui est contre-indiquée en raison de son contenu en propylène glycol et en alcool) ainsi que chez la population pédiatrique même si l'efficacité et l'innocuité dans le contexte d'une infection à SRAS-Cov-2 chez ces populations doivent encore être étudiées. Le recours à association lopinavir/ritonavir est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ainsi que chez les patients qui prennent certains inducteurs ou substrats du cytochrome 3A4, tel que des anticoagulants oraux directs (p. ex. : apixaban, rivaroxaban), anticonvulsivants (p. ex. : phénytoïne, phénobarbital), dérivés azolés (p. ex. : voriconazole) ou statines (p. ex. : lovastatine) [CHAP, 2019; Corporation AbbVie, 2019]. L'association avec la colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique, quel que soit son niveau de sévérité. D'autres interactions médicamenteuses peuvent limiter leur usage chez des patients polymédicamentés ou nécessiter des ajustements de dose et un suivi rapproché. L'un ou l'autre des inhibiteurs de protéase peuvent potentialiser l'effet des statines (atorvastatine, rosuvastatine), des anticoagulants oraux directs (p.ex. : dabigatran, édoxaban) et de certains antiagrégants plaquettaires (p.ex. : ticagrélor), des corticostéroïdes, d'immunosuppresseurs utilisés comme antirejet, de modulateurs des récepteurs aux estrogènes (p.ex. : clomiphène, tamoxifène) ou des inhibiteurs de l'aromatase (p.ex. : létrozole, anastrozole) et de certains protocoles de chimiothérapie (p.ex. : CHOP, R-CHOP, ABVD), notamment [CHAP, 2019]. Enfin, les concentrations sériques de la warfarine et du clopidogrel peuvent être réduites [CHAP, 2019; Corporation AbbVie, 2019].

Les effets indésirables ont été compilés, à titre de résultat d'intérêt secondaire, dans trois ECRA et trois études de cohorte rétrospectives [Cao *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020b]. Dans l'ECRA de Cao et coll., aucune différence importante n'a été observée entre les groupes étudiés autant dans le nombre total d'effets indésirables que dans le nombre d'effets indésirables sévères (grade 3 ou 4) ou majeurs (tableau B-2) [Cao *et al.*, 2020].

De même, dans l'ECRA de Huang et coll. aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité par l'association lopinavir/ritonavir comparativement au groupe traité à la chloroquine [Huang *et al.*, 2020]. Cependant, dans l'ECRA de Li et coll. et dans l'étude de cohorte rétrospective de Kim et coll., un nombre total d'effets indésirables plus élevé a été observé dans le groupe traité avec l'association lopinavir/ritonavir comparativement au groupe ayant reçu un traitement de soutien (respectivement, 35,3 % vs 0 % [Li *et al.*, 2020] et 34,3 % vs 2,5 % [Kim *et al.*, 2020b]) alors qu'aucune différence importante n'a été constatée en ce qui a trait aux effets indésirables majeurs (tableau B-2) [Kim *et al.*, 2020b; Li *et al.*, 2020]. Dans les deux autres études de cohorte, ce sont principalement des effets indésirables gastro-intestinaux relativement mineurs qui ont été constatés et aucune analyse statistique n'a été effectuée [Deng *et al.*, 2020; Young *et al.*, 2020]. Parmi les effets indésirables majeurs observés par les auteurs, sans distinguer ce qui est propre au médicament, les plus fréquents étaient l'apparition d'insuffisances respiratoires, de problèmes gastro-intestinaux, de lésions rénales et d'infections secondaires [Cao *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020b; Li *et al.*, 2020].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité de l'association lopinavir/ritonavir chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et une étude de cohorte rétrospective conduits dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble indiquer que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir comparativement au traitement de soutien n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires.

À noter, les effets indésirables étaient des paramètres de résultats secondaires dans les trois études retenues et aucune analyse statistique n'a été effectuée.

Niveau de preuve scientifique : Faible

2.1.5. Études cliniques en cours

En date du 6 juillet 2020, 27 études cliniques au Canada et à l'international sont en cours de réalisation tentant de démontrer les bénéfices cliniques et l'innocuité associés à l'usage de l'association lopinavir/ritonavir dans le traitement de la COVID-19 à différents stades de la maladie; ils permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules et d'augmenter le niveau de preuve scientifique. À noter, plusieurs études combinant l'association lopinavir/ritonavir à d'autres traitements (p. ex. : hydroxychloroquine, arbidol, ribavirine) sont également en cours, pour plus de détails consultez le registre des études cliniques en cours (enregistrées sur le site web de ClinicalTrials) disponible sur le site web de l'INESSS.

2.1.6. Recommandations cliniques publiées

En date du 6 juillet 2020, 20 documents provenant d'agences de santé publique, de sociétés savantes ou de panels d'expert ont publié des positions ou des recommandations cliniques sur l'usage de médicaments à visée thérapeutique dans le contexte de la COVID-19 (annexe C, tableau C-1) dont seize depuis la dernière version (9 avril 2020) [Bhimraj *et al.*, 2020; BMJ Best practice, 2020; Chiotos *et al.*, 2020; Correa *et al.*, 2020; Flisiak *et al.*, 2020a; Haut Conseil de la santé publique, 2020a; Haut Conseil de la santé publique, 2020b; Jin *et al.*, 2020; Kluge *et al.*, 2020; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020; Nielsen Jeschke *et al.*, 2020; NIH, 2020; Santé Canada, 2020; Shang *et al.*, 2020; WHO, 2020].

Plusieurs guides de pratique clinique mentionnent qu'il n'y a pas actuellement de preuve suffisante pour recommander un traitement spécifique pour les sujets atteints du COVID-19 et mentionne que tout traitement devrait être administré dans le cadre d'un essai clinique [Bhimraj *et al.*, 2020; Correa *et al.*, 2020; Dirección General de Salud Pública, 2020; Haut Conseil de la santé publique, 2020a; Haut Conseil de la santé publique, 2020b; Kluge *et al.*, 2020; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; NIH, 2020; Santé Canada, 2020; WHO, 2020]. Tandis que parmi les autres guides de pratique clinique repérés les recommandations sont divisées entre : une recommandation du traitement par l'association lopinavir/ritonavir des patients atteints de COVID-19 [China National Health Commission, 2020; Flisiak *et al.*, 2020b; Flisiak *et al.*, 2020a; Jin *et al.*, 2020; National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020; Van Ierssel *et al.*, 2020] ou une non-recommandation de ce traitement principalement pour les patients au stade critique de la COVID-19 ou chez les enfants [Alhazzani *et al.*, 2020; BMJ Best practice, 2020; Chiotos *et al.*, 2020; Shang *et al.*, 2020]. Le détail des différentes positions est disponible au tableau C-1 de l'annexe C.

Le 4 juillet 2020, l'OMS a accepté la recommandation du Comité directeur international de l'essai *Solidarity* et a annoncé l'arrêt du bras de traitement avec l'association lopinavir/ritonavir¹² chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19. La décision a été prise à la suite de l'analyse des résultats n'indiquant aucune réduction¹³ de la mortalité des patients hospitalisés comparativement aux soins standards. Toutefois, l'OMS a précisé que cette décision ne s'appliquait pas à l'évaluation de l'association lopinavir/ritonavir en prophylaxie pré- ou post-exposition.

¹² <https://www.who.int/fr/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19> (site web consulté le 6 juillet 2020)

¹³ <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery> (site web consulté le 6 juillet 2020)

2.1.7. Perspective des cliniciens

Un sondage avait été envoyé le matin du 30 mars 2020 à 40 experts. À ce moment, parmi les études retenues dans cette mise à jour, seul l'ECRA de Cao et coll. était disponible [Cao *et al.*, 2020]. Sur les 40, 34 ont répondu pour un taux de participation de 85 %.

Une forte majorité¹⁴ des experts consultés étaient d'avis que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir ne devrait pas être recommandé, que ce soit en prophylaxie, pour les cas légers à modérés ainsi que pour les cas sévères, à moins d'un enrôlement dans un protocole de recherche, et ce, quelle que soit la population considérée. Pour les cas sévères qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, la proposition d'une utilisation au cas par cas de cette association médicamenteuse, soutenu par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique, a mené à des avis divisés. Pour certains, rien ne peut justifier l'administration de ces molécules en dehors d'un protocole de recherche en l'absence de données d'efficacité suffisamment robustes. Par ailleurs, pour plusieurs cliniciens, les résultats négatifs de l'étude de Cao et coll. réalisée chez une majorité de patients présentant des signes de gravité (pneumonie avec besoin d'oxygénothérapie ou de ventilation mécanique) affectent leur propension à vouloir l'administrer à des patients présentant des signes de désaturation en oxygène. D'autres étaient en accord avec un tel usage dans des situations exceptionnelles, selon une approche compassionnelle. Toutefois, ils ont fait ressortir que, au-delà de l'incertitude des données scientifiques, la prise de décision par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique pose des enjeux de complexité dans la mise en place, l'opérationnalisation et le délai de réponse d'une telle structure décisionnelle dans un contexte d'urgence sanitaire. Certains cliniciens ont évoqué qu'il était illusoire d'envisager que tous les patients puissent être enrôlés dans des protocoles de recherche, particulièrement dans le contexte d'urgence de la pandémie actuelle. Pour l'usage d'un médicament hors indication chez un patient en dehors d'un protocole de recherche, les mêmes critères et processus que ceux habituellement utilisés en établissements devraient s'appliquer. Les nouvelles études décrites dans cette mise à jour n'ont pas été présentées au groupe d'experts, puisque ces dernières ne modifiaient pas l'interprétation des résultats concernant l'efficacité ou l'innocuité de l'association lopinavir/ritonavir dans le traitement des patients atteints de COVID-19, ni la position de l'INESSS.

¹⁴ Plus de 80%

DISCUSSION

Aucune donnée scientifique dans la littérature ne permet d'évaluer l'effet de l'association lopinavir/ritonavir utilisé en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2 ou utilisé chez les sujets COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation. En ce qui concerne les patients (≥ 5 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, l'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et quatre études de cohorte rétrospectives, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir n'amène aucune amélioration clinique significative chez ces patients et ne réduirait pas le risque de mortalité.

Plusieurs études comparant l'association lopinavir/ritonavir à d'autres agents thérapeutiques (chloroquine, hydroxychloroquine, arbidol, favipiravir et danoprevir) ont été publiées, mais ces dernières n'ont pas été retenues ou ont été retirées puisque l'efficacité ou l'inefficacité de ces traitements comparateurs chez les patients atteints de COVID-19 n'a pas été démontrée à ce jour [Cai *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Jun *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020a; Li *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020b; Shi *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020]. De même, plusieurs études combinant l'association lopinavir/ritonavir à un ou plusieurs autres agents thérapeutiques (arbidol, baricitinib, hydroxychloroquine, interféron α , interféron β , ribavirine et tocilizumab) pour le traitement des patients atteints de COVID-19 ont également été publiées [Cantini *et al.*, 2020; Capra *et al.*, 2020; Dastan *et al.*, 2020; Deng *et al.*, 2020; Giacomelli *et al.*, 2020; Lan *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020; Zuo *et al.*, 2020; Hung *et al.*], dont certaines combinaisons qui semblent encourageantes [Dastan *et al.*, 2020; Deng *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020; Zuo *et al.*, 2020; Hung *et al.*]. L'INESSS demeurera à l'affût des nouveautés pour une mise à jour, le cas échéant.

L'association lopinavir/ritonavir présente un profil d'innocuité (allongement du QT, élévation des enzymes hépatiques, élévation des triglycérides et du LDL-cholestérol) et d'interactions médicamenteuses pouvant limiter son utilisation chez certains patients ou nécessiter des modifications de traitement ou des ajustements de doses avec un suivi étroit. L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et une étude de cohorte rétrospective conduits dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble indiquer que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir comparativement au traitement de soutien n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires.

La majorité des experts consultés sont en faveur d'un recours à des médicaments à visée thérapeutique de la COVID-19 dans le cadre de protocoles de recherche. Tout comme la communauté médicale internationale, il existe parmi les experts québécois consultés une division quant au caractère approprié de recourir à de tels médicaments en dehors de protocole de recherche pour les patients hospitalisés, en raison de l'absence de données d'efficacité d'un niveau de preuve scientifique acceptable. Pour les cas sévères qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, la proposition d'une utilisation au cas par cas de ces molécules, soutenu par un comité

interdisciplinaire d'experts multicentrique, a mené à des avis divisés, notamment en raison d'enjeux de complexité de mettre en place et d'opérationnaliser une telle structure et du délai de réponse dans un contexte d'urgence sanitaire. Les résultats de l'étude de Cao et coll. ont été présentés aux cliniciens ce qui a eu pour effet de réduire leur propension à considérer ce traitement pour les patients atteints de la COVID-19 dont l'état nécessite une hospitalisation. Les nouvelles études ajoutées dans cette mise à jour n'ont pas été présentées au groupe d'experts, puisque ces dernières ne modifient pas l'interprétation des résultats concernant l'efficacité ou l'innocuité de l'association lopinavir/ritonavir dans le traitement des patients atteints de COVID-19 ni la position de l'INESSS.

Cette réponse rapide, réalisée dans le contexte d'urgence sanitaire, comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Les constats sont basés sur des études primaires empreintes de biais et de limites méthodologiques affectant la confiance envers les résultats actuellement disponibles. D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation au Canada et à l'international et permettront de mieux apprécier les effets de l'association lopinavir/ritonavir dans l'évolution clinique de la COVID-19. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.

En demeurant à l'affût des nouvelles données scientifiques, cette réponse rapide 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

6 juillet 2020 : 2^e mise à jour. Des modifications ont été apportées à la stratégie de recherche systématique de la littérature scientifique utilisée pour la veille des études publiées sur les médicaments à visée thérapeutique pour y exclure les devis et documents ne répondant plus aux critères de sélection. Ces derniers ont été modifiés pour ne conserver, en ce qui concerne l'efficacité du traitement, que les études de cohortes comparatives de plus de 30 sujets et les ECRA et en ce qui concerne les comparateurs que l'usage de soins standards, de placebo ou d'une posologie ou d'une durée de traitement différente du même traitement. Une synthèse narrative textuelle a remplacé la synthèse descriptive par étude. Ajouts de 1 ECRA et de 3 études de cohortes, de 16 documents avec des positions sur l'usage de ce médicament provenant d'agences de santé publique, d'évaluation des technologies en santé (ETS), de sociétés savantes ou de panels d'experts. Retraits d'un essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA), de trois études de cohortes rétrospectives, d'une série de cas et deux rapports de cas. Ajout de la section information sur les mises à jour et de l'annexe avec les noms des experts que l'INESSS a consultés.

9 avril 2020 : 1^{ère} mise à jour. Une recherche systématique de la littérature scientifique a été instaurée avec la collaboration d'un bibliothécaire. Une méthodologie similaire à une

revue systématique rapide a été instaurée avec la validation de la sélection et l'extraction des caractéristiques et des résultats des études cliniques par un deuxième professionnel scientifique. Une appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été réalisée, laquelle tient compte de la qualité méthodologique, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Pour les données scientifiques, ajouts d'un ECRA comparant la chloroquine et le lopinavir/ritonavir ainsi qu'une étude de cohorte rétrospective. Ajout de quatre documents avec des positions sur l'usage de ce médicament provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'experts. Les résultats d'un sondage auprès de 40 experts ont été ajoutés.

23 mars 2020 : Création de la réponse rapide spécifique sur le lopinavir/ritonavir. Ajout d'un ECRA.

18 mars 2020 : Création de la réponse rapide sur les traitements spécifiques à la COVID-19. Deux rapports de cas et une série de cas identifiés à ce moment. Deux documents avec des positions sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'experts.

RÉFÉRENCES

- AAP. Summaries of Infectious Diseases; Coronaviruses, Including SARS and MERS. Dans : Red Book 2018.
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020;
- BMJ Best practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). London : BMJ; 2020.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 2009.
- Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Eng* 2020;18:18.
- Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *The Journal of infection* 2020;
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020;382(19):1787-99.
- Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, Cossi S. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med* 2020;
- Cattaneo D, Cattaneo D, Gervasoni C, Corbellino M, Galli M, Riva A, et al. Does lopinavir really inhibit SARS-CoV-2? *Pharmacological research* 2020;158:104898.
- Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [site Web]. CDC; 2020. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (consulté le 17 juin 2020).
- Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015;212(12):1904-13.
- Chandwani A et Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(5):1023-33.

- CHAP. Outil de prise en charge des interactions médicament-médicament contre le VIH [site Web]. Réseau canadien des pharmaciens en VIH et hépatites virales 2019. Disponible à : https://hivclinic.ca/downloads/DDI%20tool_French_final.pdf (consulté le 17 juin).
- Chen H, Zhang Z, Wang L, Huang Z, Gong F, Li X, et al. First Clinical Study Using HCV Protease Inhibitor Danoprevir to Treat Naïve and Experienced COVID-19 Patients. medRxiv 2020;
- Chhikara BS, Rathi B, Singh J, Poonam. Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: Infection, prevention and clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics. Chem Biol Lett 2020;7(1):63-72.
- China National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). China : CNHC; 2020.
- Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2020;
- Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res 2020;178:104786.
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004;59(3):252-6.
- Corporation AbbVie. PrKALETRA®- Lopinavir/ritonavir - Monographie. BDPP : 2019.
- Correa TD, Matos GFJ, Bravim BA, Cordioli RL, Garrido A, Assuncao MSC, et al. Intensive support recommendations for critically-ill patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. Einstein (Sao Paulo) 2020;18:eAE5793.
- Dastan F, Nadji SA, Saffaei A, Marjani M, Moniri A, Jamaati H, et al. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. Int Immunopharmacol 2020;85:106688.
- de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. Antimicrob Agents Chemother 2014;58(8):4875-84.
- Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. The Journal of infection 2020;
- Dirección General de Salud Pública. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. Gestión de medicamentos en situaciones especiales (MSE) de la AEMPS,; 2020.

- Fantini J, Scala CD, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105960.
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement Guide thérapeutique 2e édition. 2013.
- Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielowicz D, Pawlowska M, Parczewski M, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med* 2020a;130(4):352-7.
- Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielowicz D, Pawlowska M, Parczewski M, et al. Annex #1 as of 8 June 2020 to: Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med* 2020b;
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology* 2020;
- Giacomelli A, Pagani G, Ridolfo AL, Oreni A, Conti F, Pezzati L, et al. Early administration of lopinavir/ritonavir plus hydroxychloroquine does not alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *medRxiv* 2020:2020.06.05.20123299.
- Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *Journal of medical virology* 2020;92(5):461-3.
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). Direction générale de la santé (DGS); 2020a(23 mars 2020).
- Haut Conseil de la santé publique. Coronavirus SARS-CoV-2 recommandations thérapeutiques. Direction générale de la santé (DGS); 2020b(20 mai 2020).
- Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of molecular cell biology* 2020;
- Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir, ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020;7(1):4.

- Jun C, Yun L, Xiuhong X, Ping L, Feng L, Tao L, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia Chinese Journal of Infectious Diseases 2020;Preprint
- Kim JW, Kim EJ, Kwon HH, Jung CY, Kim KC, Choe JY, Hong HL. Lopinavir-ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019. Korean J Intern Med 2020a;
- Kim MS, Jang S-W, Park Y-K, Kim B-o, Hwang T-H, Kang SH, et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID 19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. medRxiv 2020b:2020.05.13.20094193.
- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID19. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020;
- Lan X, Shao C, Zeng X, Wu Z, Xu Y. Lopinavir-ritonavir alone or combined with arbidol in the treatment of 73 hospitalized patients with COVID-19: a pilot retrospective study. medRxiv 2020:2020.04.25.20079079.
- 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.
- Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. Med 2020;pre-proof
- Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. Journal of Korean medical science 2020;35(6):e79.
- 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 2020a;(February 22, 2020.)
- Liu Q, Fang X, Tian L, Chen X, Chung U, Wang K, et al. The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan. medRxiv 2020b:2020.04.11.20056523.
- Liu S, Lien CZ, Selvaraj P, Wang TT. Evaluation of 19 antiviral drugs against SARS-CoV-2 Infection. bioRxiv 2020c:2020.04.29.067983.

- Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Sanchez-Rivas E, Lluch A, Gutierrez-Valencia A, Torres-Cornejo A, et al. Lopinavir plasma concentrations and virological outcome with lopinavir-ritonavir monotherapy in HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(8):3746-51.
- Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:4.
- 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 3 juin).
- National Institute for the Infectious Diseases (Italy). Recommendations for COVID-19 clinical management. Rome : NIID, IRCCS; 2020.
- Nielsen Jeschke K, Bonnesen B, Hansen EF, Jensen JUS, Lapperre TS, Weinreich UM, Hilberg O. Guideline for the management of COVID-19 patients during hospital admission in a non-intensive care setting. *European Clinical Respiratory Journal* 2020;7(1)
- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines - 21 avril 2020 [site Web]. États-Unis : HIH; 2020. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 17 juin).
- Santé Canada. Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID 19 – Lignes directrices provisoires [site Web]. Gouvernement du Canada; 2020. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html#a9> (consulté le 16 avril 2020).
- Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):73.
- Shi X, Lu Y, Li R, Tang Y, Shi N, Song F, et al. Evaluation of antiviral therapies for coronavirus disease 2019 pneumonia in Shanghai, China. *Journal of medical virology* 2020;
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Handbook for the care of people with disease-COVI 19. SIMIT; 2020.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Engl J Med* 2017;377:562–72.

- Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique 2020 :. Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 17 juin 2020).
- WHO. Clinical management of COVID-19. 2020. Disponible à : <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>.
- Yan D, Liu XY, Zhu YN, Huang L, Dan BT, Zhang GJ, Gao YH. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in hospitalised non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J* 2020;2000799.
- 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;
- Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(6):3390-6.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *Jama* 2020;
- Zhang Z, Wang S, Tu X, Peng X, Huang Y, Wang L, et al. A comparative study on the time to achieve negative nucleic acid testing and hospital stays between Danoprevir and Lopinavir/Ritonavir in the treatment of patients with COVID-19. *Journal of medical virology* 2020;
- Zheng Y, Huang Z, Ying G, Zhang X, Ye W, Hu Z, et al. Study of the lymphocyte change between COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia cases suggesting other factors besides uncontrolled inflammation contributed to multi-organ injury. *medRxiv* 2020;(March 27, 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.
- Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19. *The Journal of infection* 2020;
- 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;
- Zuo Y, Liu Y, Zhong Q, Zhang K, Xu Y, Wang Z. Lopinavir/ritonavir and interferon combination therapy may help shorten the duration of viral shedding in patients with COVID-19: a retrospective study in two designated hospitals in Anhui, China. *Journal of medical virology* 2020;

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

| PubMed | |
|---|--|
| Date du repérage : 6 juillet 2020 | |
| Limites : avril 2020- ; français, anglais | |
| #1 | COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[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 Anti-Infective 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 antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR anti-viral*[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 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 molécul*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[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 aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[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 chloroquin*[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR equalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR favilavir[tiab] OR |

| | |
|----|---|
| | <p>favipiravir[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[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 hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevezara[tiab] OR kineret[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylfluorprednisolone[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 oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR quercetin*[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 symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[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 tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vitamin C[tiab] OR xofluza[tiab]</p> |
| #7 | <p>ace[ot] OR ace2[ot] OR acetaminophen[ot] OR actemra[ot] OR actilyse[ot] OR activase[ot] OR alteplase[ot] OR amantadin*[ot] OR ampligen[ot] OR anakinra[ot] OR angiotensin*[ot] OR apap[ot] OR aralen[ot] OR arbidol[ot] OR arbs[ot] OR asc-09[ot] OR asc09[ot] OR ascorb*[ot] OR atlizumab[ot] OR avastin*[ot] OR avigan[ot] OR azithromycin*[ot] OR azvudin*[ot] OR baloxavir[ot] OR bevacizumab[ot] OR brilacidin*[ot] OR brodalumab[ot] OR bromhexin*[ot] OR camostat[ot] OR camrelizumab[ot] OR canakinumab[ot] OR carrimycin*[ot] OR chloroquin*[ot] OR cobicistat[ot] OR colchicin*[ot] OR cosentyx[ot] OR darunavir[ot] OR decaject[ot] OR decameth[ot] OR decaspray[ot] OR dehydroascorb*[ot] OR dexamethasone[ot] OR dexasone[ot] OR dexpak[ot] OR dextenza[ot] OR eculizumab[ot] OR emapalumab[ot] OR emtricitabin*[ot] OR enbrel[ot] OR enoxaparin*[ot] OR eqvalan[ot] OR etanercept[ot] OR favilavir[ot] OR favipiravir[ot] OR fingolimod[ot] OR flumadin*[ot] OR foy-305[ot] OR foy305[ot] OR gamifant[ot] OR gilenya[ot] OR gimsilumab[ot] OR gocovri[ot] OR guselkumab[ot] OR heparin*[ot] OR hexadecadrol[ot] OR hexadrol[ot] OR humax[ot] OR hydrochloride[ot] OR hydroxychloroquine[ot] OR ibavyr[ot] OR ibuprofen[ot] OR ifenprodil[ot] OR ilaris[ot] OR ilumetri[ot] OR ilumya[ot] OR infliximab[ot] OR interferon*[ot] OR interleukin[ot] OR ivermectin[ot] OR ivomec[ot] OR ixekizumab[ot] OR jakafi[ot] OR jakavi[ot] OR kaletra[ot] OR kevezara[ot] OR kineret[ot] OR liquaemin[ot] OR lopinavir[ot] OR lysatec[ot] OR marboxil[ot] OR maxidex[ot] OR mectizan[ot] OR meplazumab[ot] OR mesilate[ot] OR mesylate[ot] OR methylfluorprednisolone[ot] OR MK933[ot] OR MK-933[ot] OR millicorten[ot] OR nafamostat[ot] OR nitazoxanide[ot] OR nitric oxide[ot] OR nitrogen monoxide[ot] OR nitrogen oxide[ot] OR norvir[ot] OR oradexon[ot] OR oseltamivir[ot] OR pirfenidone[ot] OR plaquenil[ot] OR plasminogen[ot] OR prezista[ot] OR profibrinolysin[ot] OR quercetin*[ot] OR remdesivir[ot] OR remicade[ot] OR ribavirin*[ot] OR rimantadin*[ot] OR rintatolimod[ot] OR risankizumab[ot] OR ritonavir[ot] OR rtpa[ot] OR ruxolitinib[ot] OR sarilumab[ot] OR secukinumab[ot] OR sildenafil[ot] OR sofosbuvir[ot] OR soliris[ot] OR solvaldi[ot] OR stelara[ot] OR stromectol[ot] OR symmetrel[ot] OR taltz[ot] OR tamiflu[ot] OR targocid[ot] OR teicoplanin*[ot] OR tenofovir[ot] OR thalidomide[ot] OR thalomid[ot] OR thymosin*[ot] OR ticocin*[ot] OR tildrakizumab[ot] OR tisokinase[ot] OR tocilizumab[ot] OR tissue activator D-44[ot] OR tpa[ot] OR t-PA[ot] OR t-PA-PAI-1[ot] OR tremfya[ot] OR tribavirin*[ot] OR truvada[ot] OR ttpa[ot] OR tybost[ot] OR umifenovir[ot] OR ustekinumab[ot] OR vitamin C[ot] OR xofluza[ot]</p> |
| #8 | Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh] |
| #9 | #8 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7)) |

| | |
|-----|--|
| #10 | (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] |
| #11 | #9 NOT #10 |

| MEDLINE (Ovid) | |
|--|---|
| Date du repérage : 6 juillet 2020 | |
| Limites : avril 2020- ; français, anglais | |
| 1 | COVID-19/ OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/ 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 *Anti-Infective 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 antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* 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 ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* 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 hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* 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 symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tiltrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C 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 : 6 juillet 2020 | |
| Limites : avril 2020- ; français, anglais | |
| 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 antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* 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 aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* 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 hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevezara OR kineret OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR |

| | |
|---|--|
| | methylfluorprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* 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 symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* 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 tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C 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 |

| | |
|---|--|
| EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database | |
| Date du repérage : 6 juillet 2020 | |
| Limites : avril 2020- ; français, anglais | |
| 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 antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* 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 aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* 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 hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR |

| | |
|---|--|
| | <p>ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczaca OR kineret OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* 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 symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tiltrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).mp</p> |
| 4 | 1 AND (2 OR 3) |

ANNEXE B

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

Tableau B-1 Caractéristiques des études primaires incluses sur l'association lopinavir/ritonavir

| Auteurs (Mois, année) Référence | | Cao et coll. (Mars, 2020) [Cao <i>et al.</i> , 2020] | Li et coll. (Avril, 2020) [Li <i>et al.</i> , 2020] | Shi et coll. (Avril 2020) [Shi <i>et al.</i> , 2020] | Ye et coll. (Mars, 2020) [Ye <i>et al.</i> , 2020] | Yan et coll. (Mai, 2020) [Yan <i>et al.</i> , 2020] | Kim et coll. (Mai 2020) [Kim <i>et al.</i> , 2020b] |
|--|----------------------|--|--|---|---|--|---|
| Journal, plateforme | | New England Journal of Medicine | Med | Journal of Medical Virology | European Review for Medical and Pharmacological Sciences | European Respiratory Journal | Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs) |
| Pays | | Chine | Chine | Chine | Chine | Chine | République de Corée |
| Période de recrutement/ révision dossiers médicaux | | 18 janvier au 3 février 2020 | 1 février au 28 mars 2020 | 20 janvier au 7 février 2020 | 22 au 29 janvier 2020 | 31 janvier au 9 mars 2020 | 28 février au 28 avril 2020 |
| Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT) | | ECRA, ouvert 1 établissement ChiCTR2000029308 | ECRA, simple insu 1 établissement NCT04252885 | Cohorte rétrospective 1 établissement YJ-2020-S035-01 | Cohorte rétrospective 1 établissement YJ2020013 | Cohorte rétrospective 1 établissement n.d. | Cohorte rétrospective 1 établissement n.d. |
| N | Total | n = 199 | n = 86 | n = 184 | n = 47 | n = 120 | Patient avec COVID-19 modéré n = 97 |
| | Groupe intervention | LPV/r : 99 | LPV/r : 34 Arbidol : 35 | 6 groupes de traitement incluant : LPV/r : 27 LPV/r + Arbidol: 25 LPV/r + Interferon: 21 | LPV/r : 42 | LPV/r : 78 | LPV/r : 35 HCQ : 22 |
| | Groupe comparateur | n = 100 | n = 17 | n = 17 | n = 5 | n = 42 | n = 40 |
| Caractéristiques population incluse | Stade de la COVID-19 | <ul style="list-style-type: none"> - Adulte - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Pneumonie confirmée - Saturation en oxygène $\leq 94\%$ OU $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio ≤ 300 mmHg | <ul style="list-style-type: none"> - Âgé entre 18 et 80 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Stade léger ou modéré - Créatinine ≤ 110 $\mu\text{mol/L}$ - Filtration glomérulaire ≥ 60 ml/min/1.73m², - ALT ou AST inférieur à 5x la limite supérieure normale | <ul style="list-style-type: none"> - Adulte - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Pneumonie confirmée | <ul style="list-style-type: none"> - Âgé entre 5 et 68 ans - Hospitalisé - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée | <ul style="list-style-type: none"> - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé | <ul style="list-style-type: none"> - Adulte - Hospitalisé - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - COVID-19 au stade modéré (évidence de maladie des voies respiratoires inférieures et $\text{SaO}_2 > 93\%$) |

| | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------|--|---|---|---|---|---|
| | | | - Bilirubine inférieure à 2x la limite supérieure normale | | | | |
| | Âge | Médiane (EIQ) : 58 ans (49-68) | Moyenne ± ET : 49,4 ± 14,7 ans | Moyenne ± ET : 48,7 ± 15,6 ans | Étalement : 5 à 68 ans < 30 ans → n = 9 > 30 ans → n = 38 | Médiane (EIQ) : 52 ans (35-63) | Moyenne ± ET : 42,2 ± 15,3 ans |
| | Homme | 60,3 % | 46,5 % | 53,8 % | 46,8 % | 45 % | 18,6 % |
| | Comorbidités | - Diabète : 11,6 % - Maladie cérébro-vasculaire : 6,5 % - Cancer : 3,0 % | Maladie chronique sous-jacente : - LPV/r : 20,6 % - Arbidol : 14,3 % - Contrôle : 35,3 % | Dysfonction hépatique : 20 % | - Hypertension : 17,0 % - Diabète : 17,0 % | - Hypertension : 26,7 % - Diabète : 8,3 % - Maladie cardiaque : 5,6 % - Cancer : 5,8 % | - Hypertension : 11,3% - Diabète : 2,1 % - Dyslipidémie : 5,2 % - Thyroïde : 4,2 % |
| Critères d'exclusion de l'essai | | - Comorbidité qui pourrait empêcher la poursuite de l'essai sans danger - Allergie ou hypersensibilité au lopinavir ou ritonavir - Maladie hépatique sévère (p.ex. : cirrhose avec ALT ou AST supérieur à 5x la limite supérieure normale) - Usage de médicament contre-indiqué avec le lopinavir ou le ritonavir et non remplaçable ou arrêtable - Grossesse, allaitement - Infection au HIV | - Allergie ou hypersensibilité au lopinavir ou ritonavir ou arbidol - Présence de nausées sévères, de vomissement, de diarrhée - Prise de médicaments pouvant interagir avec le lopinavir, le ritonavir ou l'arbidol - Comorbidité majeure (p.ex: maladie cardiaque, pulmonaire ou rénale, insuffisance hépatique, pancréatite, hémophilie, maladie mentale affectant la compliance) - Grossesse, allaitement - Participation à d'autres essais cliniques dans le dernier mois - Abus d'alcool ou d'autres substances | - Absence de tomographie thoracique par coupe mince à l'admission ou après le traitement - Absence de pneumonie visible à la tomographie - Traitement ayant duré moins de 5 jours - Présence d'infection bactérienne - Changement dans le plan de traitement - Patient non libéré de l'hôpital - Patient au stade sévère de la maladie à l'admission. | n.d. | - Absence de donnée sur l'ARN virale à l'admission | - Non-adhésion aux protocoles de traitement - Stade sévère de la COVID-19 |
| Intervention | | Lopinavir-ritonavir (400mg-100mg) BID x 14 jours, accompagné des soins standards | LPV/r : Lopinavir (400mg), ritonavir (100mg), PO,BID x 7-14 jours. Arbidol : 200 mg, PO, TID x 7-14 jours | LPV/r: 2 comprimés BID Arbidol: 200 mg, TID Interferon-α2β : aérosol inhalation, 100,000 U/kg, BID | LPV/r : Lopinavir (400mg), ritonavir (100mg) BID + traitement de soutien | LPV/r : Lopinavir (400mg), ritonavir (100mg) PO, BID minimum 10 jours | LPV/r: Comprimés de 200 mg/50 mg lopinavir/ritonavir BID ± Azytromycine: 500mg DIE pendant 3 jours Cefixime: 100mg BID jusqu'à rémission de la pneumonie |

| Comparateur | Soins standards | Aucun traitement antiviral | Traitement symptomatique | Traitement de soutien (interféron en aérosol, arbidol, asmeton, limonène d'eucalyptol, pinène entérique et moxifloxacine). | Traitement standard sans usage d'un antiviral | Traitement conservateur (non spécifié) |
|-----------------------|--|---|---|--|---|---|
| Paramètres d'intérêts | <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration clinique (temps, nombre) - Mortalité - ARN viral - Innocuité | <ul style="list-style-type: none"> - ARN viral - Fièvre - Toux - CT pulmonaire - Détérioration clinique - Innocuité | <ul style="list-style-type: none"> - Volume de la pneumonie - Durée d'hospitalisation | <ul style="list-style-type: none"> - Température corporelle - Biochimie sanguine (incluant ALT, AST) - ARN viral | <ul style="list-style-type: none"> - Température corporelle - Radiologie - Durée de traitement - Sévérité de la maladie - ARN viral | <ul style="list-style-type: none"> - ARN viral - Symptômes - Durée d'hospitalisation - Admission aux SI - Mortalité - Effets indésirables |
| Limites et biais | <ul style="list-style-type: none"> - Essai en mode ouvert - Hétérogénéité au niveau des caractéristiques de la population (vasopresseur, ventilation mécanique) - Population sévèrement atteinte (taux de mortalité plus élevé que la moyenne) - Puissance probablement surévaluée (selon les auteurs) | <ul style="list-style-type: none"> - Faible taille de l'échantillon - Population atteinte légèrement ou modérément uniquement - Exclusion des patients à risque en raison de comorbidité - Partiellement à l'aveugle - Aucune analyse de puissance statistique | <ul style="list-style-type: none"> - Biais et limites associés au devis. - Faible taille de l'échantillon par groupe de traitement - Hétérogénéité dans le nombre de patients dans le groupe traité et le groupe contrôle - Durée de traitement courte (5 jours) - Aucune analyse du portage viral - Aucune analyse de puissance statistique et absence de différence statistiquement significative | <ul style="list-style-type: none"> - Biais et limites associés au devis. - Faible taille de l'échantillon - Hétérogénéité des caractéristiques des population (p.ex : genre, comorbidités) - Hétérogénéité dans le nombre de patients dans le groupe traité et le groupe contrôle - Aucune analyse de puissance statistique | <ul style="list-style-type: none"> - Biais et limites associés au devis. - Hétérogénéité des caractéristiques des population (p.ex. : âge, sévérité de la maladie) - Hétérogénéité dans le nombre de patients dans le groupe traité et le groupe contrôle - Aucune analyse de puissance statistique | <ul style="list-style-type: none"> - Biais et limites associés au devis. - Faible taille de l'échantillon par groupe de traitement - Pas d'information sur le traitement du groupe comparateur. - Hétérogénéité des caractéristiques des population (p.ex. : âge, dyspnée) - Peu de détails sur la prise d'antibiotiques - Pas d'information sur la durée entre l'apparition des symptômes et le début de la prise en charge - Aucune analyse de puissance statistique |

ALT : Alanine aminotransférase ; AST : Aspartate aminotransférase ; ECRA : Essai comparatif à répartition aléatoire ; EIQ : Écart interquartile ; ET : Écart-type ; HCQ : Hydroxychloroquine ; LPV/r : Lopinavir/ritonavir ; n.d. : Non disponible

Tableau B2 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 | Intervention | Comparateur | Paramètres d'intérêts | Résultats rapportés | | | | | Conclusions des auteurs |
|---------------------------|--------------|---|---|---|--|------------------------|--|--|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--|
| | | | | | | | | Résultats-Intervention | Résultats-Comparateur | p | RR, IC, RA, FRI (ICa95%) | Direction de l'effet (Φ↑↓) | |
| Cao et coll. 2020 (Chine) | RCT ouvert | 18 janvier au 3 février 2020 | <p>Population ITT n=199</p> <p>Groupe traité n=99 Groupe contrôle n=100</p> <p>Population mITT n=196</p> <p>Groupe traité n=96 Groupe contrôle n=100</p> <p>Population analyse de l'innocuité n=194</p> <p>Groupe traité n=95 Groupe contrôle n=99</p> | <p>- Adulte ≥ 18 ans</p> <p>- Infection au SRAS-CoV-2 confirmée</p> <p>- Hospitalisé</p> <p>- Prélumière confirmée</p> <p>- Saturation en oxygène ≤ 94% ou PaO₂/FIO₂ ratio ≤ 300 mmHg</p> | <p>Lopnavir-ritonavir (400mg/100mg) BDx 14 jours, accompagné des soins standards</p> | <p>Soins standards</p> | <p>Amélioration clinique de 2 échelons (ou sortie de l'hôpital) sur l'échelle de statut à 7 échelons – nombre de jours médians (EQ)</p> | <p>Population ITT</p> <p>160 (13,0–17,0)</p> | <p>160 (15,0–18,0)</p> | <p>p=0,09</p> | <p>FRI = 1,31 (0,95 à 1,80)</p> | <p>Φ</p> | <p>No benefit was observed with lopnavir-ritonavir treatment beyond standard care.</p> |
| | | | | | | | <p>Population mITT</p> <p>150 (13,0–17,0)</p> | <p>160 (15,0–18,0)</p> | <p>nd</p> | <p>FRI = 1,39 (1,00 à 1,91)</p> | <p>↓ en faveur NNS</p> | | |
| | | | | | | | <p>Population ITT avec un traitement précoce (apparition de symptôme depuis ≤ 12 jours)</p> <p>nd</p> | <p>nd</p> | <p>nd</p> | <p>FRI = 1,25 (0,77 à 2,05)</p> | <p>Φ</p> | | |
| | | | | | | | <p>Population ITT avec un traitement tardif (apparition de symptôme depuis > 12 jours)</p> <p>nd</p> | <p>nd</p> | <p>nd</p> | <p>FRI = 1,30 (0,84 à 1,99)</p> | <p>Φ</p> | | |
| | | | | | | | <p>Amélioration clinique de 2 échelons (ou sortie de l'hôpital) sur l'échelle de statut à 7 échelons – n/nt (%)</p> | <p>À 7 jours</p> <p>6/99 (6,1%)</p> | <p>2/100 (2,0%)</p> | <p>nd</p> | <p>Diff = 4,1 (-1,4 à 9,5)</p> | <p>↑ en faveur NNS</p> | |
| | | | | | | | <p>À 14 jours</p> <p>45/99 (45,5%)</p> | <p>30/100 (30,0%)</p> | <p>nd</p> | <p>Diff = 15,5 (2,2 à 28,8)</p> | <p>↑ en faveur NNS</p> | | |
| | | | | | | | <p>À 28 jours</p> <p>78/99 (78,8%)</p> | <p>70/100 (70,0%)</p> | <p>nd</p> | <p>Diff = 8,8 (-3,3 à 20,9)</p> | <p>↑ en faveur NNS</p> | | |
| | | | | | | | <p>Dégradation clinique de 1 point (ou mort) sur l'échelle de statut à 6 points – nombre de jours médian (EQ)</p> | <p>Population ITT</p> <p>nd</p> | <p>nd</p> | <p>nd</p> | <p>FRI = 1,01 (0,76 à 1,34)</p> | <p>Φ</p> | |
| | | | | | | | <p>Durée (jours) d'hospitalisation – médiane (EQ)</p> | <p>14 (12-17)</p> | <p>16 (13-18)</p> | <p>nd</p> | <p>Diff = 1 (0 à 2)</p> | <p>↓ en faveur</p> | |
| | | | | | | | <p>Durée (jours) entre le début de l'étude et la sortie de l'hôpital – médiane (EQ)</p> | <p>12 (10-16)</p> | <p>14 (11-16)</p> | <p>nd</p> | <p>Diff = 1 (0 à 3)</p> | <p>↓ en faveur</p> | |
| | | | | | | | <p>Mortalité après 28 jours – n/nt (%)</p> | <p>Population ITT</p> <p>19/99 (19,2%)</p> | <p>25/100 (25,0%)</p> | <p>nd</p> | <p>Diff = -5,8% (-17,3 à 5,7)</p> | <p>↓ en faveur NNS</p> | |
| | | | | | | | <p>Population mITT</p> <p>16/96 (16,7%)</p> | <p>25/100 (25,0%)</p> | <p>nd</p> | <p>Diff = -8,3% (-19,6 à 3,0)</p> | <p>↓ en faveur NNS</p> | | |
| | | | | | | | <p>Population ITT avec un traitement précoce (apparition de symptôme depuis ≤ 12 jours)</p> <p>8/42 (19,0%)</p> | <p>13/48 (27,1%)</p> | <p>nd</p> | <p>Diff = -8,0% (-25,3 à 9,3)</p> | <p>↓ en faveur NNS</p> | | |

| Auteur Année (Pays) | Type d'étude | Début de l'étude et fin de l'enrôlement | Nombre total de participants (N) | Population | Intervention | Comparateur | Paramètres d'intérêts | Résultats rapportés | | | | | Conclusions des auteurs | |
|----------------------------|-----------------------|---|---|--|---|--|---|------------------------|-----------------------|----------|----------------------------|------------------------------|---|--|
| | | | | | | | | Résultats-Intervention | Résultats-Comparateur | p | RR, HC, RA, FRI (IC à 95%) | Direction de l'effet (Φ ↑ ↓) | | |
| | | | | | | | Population II avec un traitement tardif (apparition de symptômes depuis > 12 jours) | 11/57 (19,3%) | 12/52 (23,1%) | nd | Diff: -3,8% (-19,1 à 11,6) | en faveur NSS | | |
| | | | | | | | Effets indésirables (EI) – n/ta, (%) | | | | | | | |
| | | | | | | | EI total | 46/95 (48,4%) | 49/99 (49,5%) | nd | s.o. | Φ | | |
| | | | | | | | EI sévère (grade 3 ou 4) | 20/95 (21,1%) | 11/99 (11,1%) | nd | s.o. | ↑ en faveur NSS | | |
| | | | | | | | EI majeur | 19/95 (20,0%) | 32/99 (32,3%) | nd | s.o. | en faveur NSS | | |
| | | | | | | | EI majeur (grade 3 ou 4) | 17/95 (17,9%) | 31/99 (31,3%) | nd | s.o. | ↓ en faveur | | |
| Liet coll., 2020 (Chine) | ECRA, simple insu | 1 février au 28 mars 2020 | Population III n=86 Groupe traité - Lopinavir-ritonavir n=34 - Abcd n=35 Groupe contrôle n=17 | - Age entre 18 et 80 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Stade léger ou modéré - Créatinine ≤ 110 µmol/L - Filtration glomérulaire ≥ 60 ml/min/1,73 m ² - ALT ou AST inférieure à 5x la limite supérieure normale - Bilirubine inférieure à 2x la limite supérieure normale | Lopinavir-ritonavir (400mg/100mg) PO, BID x 7-14 jours, | Aucun traitement antiviral | Absence de fièvre (14 jours) – n/ta (%) | 24/27 (88,9%) | 9/9 (100%) | p>0,05 | s.o. | ↓ en faveur NSS | The results showed that LPV/r and abcd did not [...] improve the symptoms of COVID-19 or pneumonia on lung CT imaging at 7 days and 14 days. Moreover, more patients treated with LPV/r progressed from mild/moderate to severe/critical status than patients from the other two groups. | |
| | | | | | | | Soulagement de la toux (14 jours) – n/ta (%) | 16/21 (76,2%) | 4/9 (44,4%) | p>0,05 | s.o. | ↑ en faveur NSS | | |
| | | | | | | | Amélioration de la transparence thoracique – n/ta (%) | 21/28 (75,0%) | 13/14 (92,9%) | p>0,05 | s.o. | ↓ en faveur NSS | | |
| | | | | | | | Dégradation clinique de modérée à sévère – n/ta (%) | 8/34 (23,5%) | 2/17 (11,8%) | p>0,05 | s.o. | ↑ en faveur NSS | | |
| | | | | | | | Effets indésirables (EI) – n/ta, (%) | | | | | | | |
| | | | | | | | EI total | 12/34 (35,3%) | 0/17 (0%) | nd | s.o. | ↑ en faveur | | |
| | | | | | | | EI majeur | 1/34 (2,9%) | 0/17 (0%) | nd | s.o. | ↑ en faveur | | |
| Shi et coll., 2020 (Chine) | Cohorte rétrospective | 20 janvier au 7 février 2020 | Population totale n=184 Groupe traité lopinavir-ritonavir: n=27 Groupe contrôle: n=17 | - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Pneumonie confirmée | Lopinavir-ritonavir: 2 comprimés BID | Traitement symptomatique | Volumen de la pneumonie – cm ³ ± ET | | | | | | ... antiviral drugs added to a symptomatic treatment were not associated with improvements in pulmonary involvement or length of hospital stay in these patients. | |
| | | | | | | | À l'admission | 277,0 ± 291,0 | 173,7 ± 195,8 | nd | s.o. | Φ | | |
| | | | | | | | Après traitement | 398,6 ± 397,7 | 251,3 ± 198,3 | nd | s.o. | Φ | | |
| | | | | | | | Différence avant/après | 118,2 ± 219,4 | 77,5 ± 239,4 | nd | s.o. | Φ | | |
| | | | | | | | Résolution de la pneumonie – n/ta (%) | 12/27 (44,4%) | 7/17 (41,2%) | nd | s.o. | Φ | | |
| | | | | | | | Durée (jours) d'hospitalisation – moyenne ± EI | 18,4 ± 7,2 | 20,0 ± 6,0 | nd | s.o. | en faveur NSS | | |
| Yee et coll., 2020 (Chine) | Cohorte rétrospective | 22 au 29 janvier 2020 | Population totale n=47 Groupe traité lopinavir-ritonavir: n=42 Groupe contrôle: n=5 | - Age entre 5 et 68 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée | Lopinavir-ritonavir (400mg/100mg) BID + traitement de soutien | Traitement de soutien: injection en aérosol, abcd, asmetn, limonène de eucalyptol, pinène essentielle et moxifloxacone | Temps pour la disparition de la fièvre – jours ± EI | 4,8 ± 1,94 | 7,3 ± 1,53 | p=0,0364 | s.o. | ↓ en faveur | Compared with the treatment of pneumonia associated adjunct drugs alone, the combination treatment with LPV/r and adjunct drugs has an more evident therapeutic effect in lowering the body temperature and restoring normal physiological mechanisms with no evident toxic and side effects. | |

| Auteur Année (Pays) | Type d'étude | Début de l'étude et fin de l'enrôlement | Nombre total de participants (N) | Population | Intervention | Comparateur | Paramètres d'intérêts | Résultats rapportés | | | | | Conclusions des auteurs |
|---|-----------------------|---|---|---|--|---|--|------------------------|-----------------------|--------|----------------------------|----------------------------|--|
| | | | | | | | | Résultats-Intervention | Résultats-Comparateur | p | RR, HC, RA, RRI (IC à 95%) | Direction de l'effet (Φ↑↓) | |
| Yan et coll., 2020 (Chine) | Cohorte rétrospective | 31 janvier au 9 mars 2020 | Population totale n=120 Groupe traité lopnavir-ritonavir : n=78 Groupe contrôle : n=42 | - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée | Lopnavir (400mg), ritonavir (100mg) PO, BID minimum 10 jours | Traitement standard sans usage d'un antiviral | <u>Durée (jours) d'hospitalisation</u> – médiane (EIQ) | 23 (19-27) | 18,5 (13-22,5) | P<0,01 | s.o. | ↑ en défaveur | In summary, older age and the lack of LPV/r treatment correlate with the prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding. Earlier administration of LPV/r treatment may shorten the duration of SARS-CoV-2 RNA shedding. |
| Kmet et coll., 2020 (République de Corée) | Cohorte rétrospective | 28 février au 28 avril 2020 | Population totale n=97 Groupe traité lopnavir-ritonavir : n=35 Groupe traité à l'HCQ : n=22 Groupe contrôle : n=40 | - Patients hospitalisés - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - COVID-19 au stade modéré (évidence de maladie des voies respiratoires inférieures et SaO ₂ >98%) | Lopnavir-ritonavir : 400 mg-100mg BID + Azitromycine : 500mg DE pendant 3 jours + Cefixime : 100mg BID jusqu'à remission de la pneumonie | Traitement conservateur (non spécifique) | <u>Durée (jours) d'hospitalisation</u> – moyenne ± ET | 19,9 ± 5,8 | 20,7 ± 7,8 | nd. | s.o. | Φ | The effect of LopR with antibiotics was not superior to conservative management alone |
| | | | | | | | <u>Durée (jours) de la fièvre</u> – moyenne ± ET | 6,0 ± 4,7 | 2,0 ± 2,4 | nd. | s.o. | ↑ en défaveur | |
| | | | | | | | <u>Durée (jours) de la toux</u> – moyenne ± ET | 6,8 ± 5,6 | 8,9 ± 7,6 | nd. | s.o. | ↓ en faveur | |
| | | | | | | | <u>Mortalité</u> – n tot (%) | 0/35 (0%) | 0/40 (0%) | p=1,00 | s.o. | Φ | |
| | | | | | | | <u>Effets notables (E)</u> – n tot (%) | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | <u>EI total</u> | 12/35 (34,3%) | 1/40 (2,5%) | nd. | s.o. | ↑ en défaveur | |
| | | | | | | | <u>EI majeur</u> | 0/35 (0%) | 0/40 (0%) | nd. | s.o. | Φ | |

EIQ : Écart interquartile; ET : Écart-type; ITT : Intention to treat; mITT : Modified intention to treat ; n.d.: Non disponible; NSS : Non statistiquement significatif; RRI : Rapport des risques instantanées; s.o. : Sans objet

Tableau B-3 Appréciation de la preuve scientifique

| Population | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve |
|--|---|-----------|-----------------|------------------|--|
| LOPINAVIR/RITONAVIR – AMÉLIORATION DES SYMPTÔMES | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 1 ECRA et 3 études de cohorte rétrospectives, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir n'amène aucune amélioration statistiquement significative des symptômes de la COVID-19 (fièvre, toux, état pulmonaire) chez les patients (≥ 5 ans) dont l'état de santé requiert une hospitalisation. | | | | | |
| Patients (≥ 5 ans) atteints de COVID-19 hospitalisés | Quantité d'études : 4 | Faible | Faible | Modéré | Faible (contexte clinique, outil d'évaluation, population totalement asiatique (Chine ou Corée)) |
| | Devis : 1 ECRA, 3 études de cohorte (dont une non révisée par des pairs) N total = 414 | | | | |
| | Biais/limites : Moyen (population hétérogène (3 cohortes) nombre de patient par groupe déséquilibré (1 ECRA et 1 cohorte), population atteinte légère à modérée (ECRA)) | | | | |
| | Précision et puissance : Faible (aucun calcul de puissance, outil statistique limité) | | | | |
| LOPINAVIR/RITONAVIR – AMÉLIORATION CLINIQUE | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 1 ECRA, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir n'amène aucune amélioration clinique significative chez les patients (≥ 18 ans) atteints de COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. | | | | | |
| Patients atteints de COVID-19 hospitalisés | Quantité d'études : 1 | Modérée | s.o. | Modéré | Faible (contexte clinique, outil d'évaluation, population provenant de Chine) |
| | Devis : ECRA N total = 199 | | | | |
| | Biais/limites : Faible (population hétérogène, population sévèrement atteinte, échantillon faible) | | | | |
| | Précision et puissance : Moyenne (calcul de puissance questionnable) | | | | |
| LOPINAVIR/RITONAVIR – Durée d'hospitalisation | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 1 ECRA et 3 études de cohorte rétrospectives, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir n'amène aucune réduction significative de la durée d'hospitalisation des patients (≥ 18 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. | | | | | |
| Patients atteints de COVID-19 hospitalisés | Quantité d'études : 4 | Modérée | Faible | Faible | Faible (contexte clinique, outil d'évaluation, population totalement asiatique (Chine ou Corée)) |
| | Devis : 1 ECRA, 3 études de cohorte (dont une non révisée par des pairs) N total = 600 | | | | |
| | Biais/limites : Moyen (population hétérogène (toutes les études), population sévèrement atteinte (ECRA), nombre de patient par groupe déséquilibré (1 cohorte)) | | | | |
| | Précision et puissance : Faible (calcul de puissance questionnable (ECRA) ou aucun calcul de puissance (3 cohortes), outil statistique limité) | | | | |

| Population | Qualité méthodologique | Cohérence | Impact clinique | Généralisabilité | Niveau de preuve |
|--|--|-----------|-----------------|------------------|---|
| LOPINAVIR/RITONAVIR – MORTALITÉ | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA et une étude de cohorte rétrospective, suggère que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir ne semble pas amener de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité des patients (≥ 18 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. | | | | | |
| Patients atteints de COVID-19 hospitalisés | Quantité d'études : 2 | Modérée | Modérée | Faible | Faible (contexte clinique, outil d'évaluation, population totalement asiatique (Chine ou Corée)) |
| | Devis : 1 ECRA, 1 études de cohorte non révisée par des pairs N total = 296 | | | | |
| | Biais/limites : Moyen (population hétérogène (toutes les études), population sévèrement atteinte (ECRA)) | | | | |
| | Précision et puissance : Faible (calcul de puissance questionnable (ECRA) ou aucun calcul de puissance (cohortes), outil statistique limité) | | | | |
| LOPINAVIR/RITONAVIR – INNOCUITÉ | | | | | |
| L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et une étude de cohorte rétrospective conduits dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble indiquer que l'usage de l'association lopinavir/ritonavir comparativement au traitement de soutien n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires. | | | | | |
| Patients atteints de COVID-19 hospitalisés | Quantité d'études : 6 | Faible | Faible | Faible | Faible (contexte clinique, outil d'évaluation, population totalement asiatique (Chine ou Corée)) |
| | Devis : 3 ECRA, 3 études de cohorte non révisée par les pairs N total = 455 | | | | |
| | Biais/limites : Faible (population hétérogène, faible taille de l'échantillon (2 cohortes, 1 ECRA), absence de contrôle approprié (1 ECRA) population sévèrement atteinte (1 ECRA), population atteinte légère à modérée (1 ECRA)) | | | | |
| | Précision et puissance : Faible (Paramètre secondaire, aucune analyse statistique) | | | | |

ANNEXE C

Recommandations cliniques

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

| Jurisdiction | Recommandation |
|--|--|
| Allemagne (Critical care associations) – 14 avril 2020 [Kluge <i>et al.</i> , 2020] | To date there is not enough data to recommend a specific antiviral treatment for COVID-19. Several drugs (hydroxychloroquine/chloroquine, lopinavir/ritonavir, camostat mesilate, remdésivir and others) have been considered as treatment options. We recommend to only use those options as part of compassionate use programs or approved study protocols after carefully evaluating risks and benefits for the individual patient |
| Australie (National COVID-19 Clinical evidence taskforce) – 27 mai 2020 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020] | Strong Recommendation Against For people with COVID-19, only administer lopinavir/ritonavir in the context of randomised trials with appropriate ethical approval. |
| Belgique (Consensus de cliniciens) – 8 juin 2020 [Van Ierssel <i>et al.</i> , 2020] | Despite this lack of evidence, lopinavir/ritonavir could be considered a second choice for the moment, if remdesivir (see below) is not available but only if this treatment could be administered early in the course of the disease (within 12 days after symptoms onset). We consider this treatment as futile if administered later on. Consider lopinavir/ritonavir 400/100 mg (= 2 tablets of 200/50 mg) BID for 14 days) |
| Brésil (Consensus de cliniciens) – 11 mai 2020 [Correa <i>et al.</i> , 2020] | The use of lopinavir + ritonavir, remdesivir, convalescent serum, nitazoxanide, ivermectin and arbidol is restricted to clinical research protocols. |
| Canada (Santé Canada) – 2 avril 2020 [Santé Canada, 2020] | À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée probante qui permettrait de recommander un traitement spécifique contre la COVID-19 aux patients chez qui la maladie est confirmée. De nombreux essais cliniques sont en cours au sujet de diverses contre-mesures médicales éventuelles. Tant que des thérapies spécifiques ne sont pas disponibles, tout médicament devrait être administré dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé. |
| Chine (CCHC) – 4 mars 2020 [China National Health Commission, 2020] | Antiviral therapy: lopinavir/ritonavir (200 mg/50 mg/capsule, 2 capsules each time for adults, twice a day, the course of treatment should not exceed 10 days). Ribavirin (combination with interferon or lopinavir/ritonavir) is recommended, 500 mg each time for adults, 2 to 3 times intravenous infusions per day, the course of treatment should not exceed 10 days), |
| Chine – 6 février 2020 [Jin <i>et al.</i> , 2020] | Antiviral treatment: At present, there is no evidence from RCT to support specific drug treatment against the new coronavirus in suspected or confirmed cases. Lopinavir/ritonavir orally, 2 capsules each time, twice a day, can be also considered (Weak recommendation). |
| Chine (Consensus de cliniciens) – 25 mai 2020 [Shang <i>et al.</i> , 2020] | Statement 7: No antiviral drugs are proven effective and should probably be considered for SARS-CoV-2 treatment (Grade 2+, weak recommendation). |
| Danemark (Danish Society of Respiratory Medicine) – 20 avril 2020 [Nielsen Jeschke <i>et al.</i> , 2020] | No specific antiviral agents have been developed against COVID-19. |

| | |
|---|--|
| <p>Espagne (MSCBS) – 19 mars 2020 [Dirección General de Salud Pública, 2020]</p> | <p>Il n'y a actuellement aucune preuve provenant d'essais cliniques contrôlés pour recommander un traitement spécifique pour le coronavirus SRAS-CoV-2 chez les patients avec COVID-19 suspecté ou confirmé. Les traitements médicamenteux expérimentaux ne doivent être administrés que dans le cadre d'essais cliniques approuvés ou dans le cadre de l'utilisation de médicaments dans des situations particulières, avec une surveillance clinique stricte.</p> <p>Lopinavir / ritonavir : Évaluer l'administration de lopinavir / ritonavir en cas de facteurs de risque ou d'aggravation clinique; Dose de 400 mg / 100 mg (200 mg / 50 mg par capsule) deux capsules (ou 5 ml de la solution) deux fois par jour par voie orale. La durée sera individualisée, et la disparition de la fièvre pourra servir de guide pour le sevrage, et la durée maximale sera de 14 jours. Les comprimés de lopinavir / ritonavir sont administrés par voie orale et doivent être avalés entiers, sans mâcher, casser ou écraser. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.</p> <p>Pour les patients dans un état critique : Lopinavir / ritonavir + hydroxychloroquine +/- interféron B1b</p> |
| <p>États-Unis (IDSA) – 11 avril 2020 [Bhimraj <i>et al.</i>, 2020]</p> | <p>Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends the combination of lopinavir/ritonavir only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)</p> |
| <p>États-Unis (CDC) – 2 juin 2020 [Center for Disease Control and Prevention, 2020]</p> | <p>Clinical Management and Treatment : More information can be found at National Institutes of Health: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines</p> |
| <p>États-Unis (NIH) – 16 juin 2020 [NIH, 2020]</p> | <p>The Panel recommends against the use of lopinavir/ritonavir (AI) or other HIV protease inhibitors (AIII) for the treatment of COVID-19, except in the context of a clinical trial. Rationale for Recommendation: The pharmacodynamics of HIV protease inhibitors raise concern regarding whether drug levels adequate to inhibit the SARS-CoV-2 protease can be achieved with oral dosing. Also, lopinavir/ritonavir was studied in a small randomized controlled trial in patients with COVID-19 with results that did not show efficacy</p> |
| <p>États-Unis, Canada – 22 avril 2020 [Chiotos <i>et al.</i>, 2020]</p> | <p>The panel was divided as to whether lopinavir-ritonavir could or should be considered for any pediatric patient with COVID-19 infection in any clinical scenario. The panel recommends against combination therapy with lopinavir ritonavir and ribavirin.</p> |
| <p>Europe (ESICM - Surviving Sepsis Campaign COVID-19) – 28 mars 2020 [Alhazzani <i>et al.</i>, 2020]</p> | <p>There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of other antiviral agents in critically ill adults with COVID-19. In critically ill adults with COVID-19: we suggest against the routine use of lopinavir/ritonavir Weak</p> |
| <p>France (HCSP) – 23 mars 2020 [Haut Conseil de la santé publique, 2020a; Haut Conseil de la santé publique, 2020b]</p> | <p>Le HCSP recommande fortement la mise en place, en urgence, d'essais cliniques académiques, afin d'évaluer l'intérêt, l'efficacité et la sécurité d'emploi des traitements antiviraux, mais également par anti-IL6, interféron bêta, corticoïdes, ... ; il n'existe en effet aucun traitement validé à ce jour. 20 mai 2020 : Les données transmises par les centres régionaux de pharmacovigilance constituaient des signaux d'alerte conduisant à ne pas recommander la prescription de l'association fixe lopinavir/ritonavir et de l'hydroxychloroquine en dehors d'essai cliniques.</p> |
| <p>Italie (NIID) – 17 mars 2020 [National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020]</p> | <p>Stable patient presenting with respiratory and/or systemic symptoms (e.g. MEWS clinical deterioration score <3): Lopinavir/ritonavir* 200/50 mg tablets, 2 tablets q12h, during 14 days and Hydroxychloroquine phosphate** 400 mg tablets, 1 tablet q12 as loading dose, followed by 200 mg tablets, 1 tablet q12, during 10 days, or Chloroquine phosphate** 250 mg tablets, 2 tablet q12, during 10 days</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Patient affected by respiratory symptoms, clinically unstable, not in critical conditions (e.g.: MEWS clinical deterioration score 3-4) OR Critical patient (e.g. MEWS clinical deterioration score >4): Remdesivir^o (GS-57324), once daily intravenously: 200 mg loading dose, followed by 100 mg daily maintenance dose, during 10 days, or (if Remdesivir not available) Lopinavir/ ritonavir* 200/50 mg tablets, 2 tablets q12h, during 28 days and Hydroxychloroquine phosphate** 400 mg tablets, 1 tablet q12 as loading dose, followed by 200 mg tablets, 1 tablet q12, during 10 days, or Chloroquine phosphate** 250 mg tablets, 2 tablet q12, during 10 days and Tocilizumab^ 8 mg/kg (maximum 800 mg/dose), single dose intravenously (1-hour infusion); in absence or with poor clinical improvement a second dose should be administered after 8-12 hours.</p> <p>Do not co-administrate Remdesivir with lopinavir/ritonavir, due to possible drug interactions</p> |
| <p>Italie (SIMIT) – 13 mars 2020 [Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]</p> | <p>Patient positive for COVI-19 with mild respiratory symptoms but age> 70 years and / or with risk factors (COPD, diabetes and heart disease) or symptomatic or mild symptoms (fever (> 37.5 ° C), cough, dyspnea on mild to moderate) and chest radiography with pneumonia framework: lopinavir / ritonavir 200/50 mg cps, 2 x 2 / day (800 mg darunavir alternatively 1 cp / day + ritonavir 100 mg 1 cp / day or darunavir / cobicistat 1 cp 800/150 mg / day), 500 mg + chloroquine , 1 x 2 / day or hydroxychloroquine cp 200 mg, 1 x 2 / day. Duration of therapy: 5 to 20 days, with timing to be determined according to clinical evolution.</p> <p>In case of presence of drugs contraindicated in using lopinavir / ritonavir, the working group expressed reasonably support the use of single chloroquine / hydroxychloroquine.</p> <p>The working group recommended to use the tablet formulation of lopinavir / ritonavir and possibly in patients who have difficulty in swallowing switch to the formulation in an oral suspension. The tablets of lopinavir / ritonavir cannot shatter.</p> |
| <p>Mondial (OMS) – 27 mai 2020 [WHO, 2020]</p> | <p>We recommend that the following drugs not be administered as treatment or prophylaxis for COVID-19, outside of the context of clinical trials:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chloroquine and hydroxychloroquine (+/- azithromycin) • Antivirals, including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/ritonavir - Remdesivir - Umifenovir - Favipiravir • Immunomodulators, including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> - Tocilizumab - Interferon-β-1a • Plasma therapy |
| <p>Pologne (Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists) – 31 mars 2020 [Flisiak <i>et al.</i>, 2020a]</p> | <p>Stable patients with respiratory and / or systemic symptoms: Based on limited knowledge and availability of drugs in the therapy, the following may be considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir / ritonavir administered orally in a dose of 400/100 mg every 12 hours for 14 days plus • Chloroquine administered orally usually in a dose of 250 mg (in justified cases, 500 mg) every 12 hours for 7 to 10 days (no longer than 10 days) or hydroxychloroquine administered orally with a loading dose of 400 mg every 12 hours and maintenance dose of 200 mg every 12 hours for 10 days. <p>Clinically unstable patients with respiratory failure OR Patient in critical condition (acute respiratory distress syndrome): Remdesivir administered intravenously once a day with a loading dose of 200 mg and later maintenance dose of 100 mg for 10 days, or (if remdesivir is unavailable) lopinavir / ritonavir administered orally in a dose of 400/100 mg every 12 hours for 28 days plus</p> |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Chloroquine administered orally usually in a dose of 250 mg (in justified cases, 500 mg) every 12 hours for 7 to 10 days (not longer than 10 days), or hydroxychloroquine administered orally with a loading dose of 400 mg every 12 hours and maintenance dose of 200 mg every 12 hours for 10 days plus • Tocilizumab (in patients with elevated IL-6 concentration) administered intravenously in a dose of 8 mg/kg of body weight (maximally 800 mg) in a single dose (a 1-hour infusion). In the absence of improvement, the second dose may be repeated after 8 to 12 hours. |
| <p>Royaume-Uni (BMJ) – 18 mars 2020 [BMJ Best practice, 2020]</p> | <p>Various antivirals (monotherapy and combination therapy) are being trialled in patients with COVID-19 (e.g., oseltamivir, lopinavir/ritonavir, darunavir, ganciclovir, favipiravir, baloxavir marboxil, umifenovir, ribavirin, interferon alfa); however, there are no data to support their use.</p> |

ANNEXE D

Liste des experts ayant collaboré avec l'INESSS lors des consultations

- Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
- Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal
- M. Luc Bergeron, B.pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-Hôtel-Dieu, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal
- Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal
- Dr David Claveau MD, FRCPC, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec
- Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
- Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches
- M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches
- Mme Mélanie Gilbert, B. pharm., M.Sc., pharmacienne, CHUS, CIUSSS de l'Estrie
- Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
- Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal
- Dr Elie Haddad MD, PhD., FRCPC, immunologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal
- Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent

Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Mme Lyne Labreque, PhD, biochimiste, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal (uniquement pour les analyses de laboratoire).

Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal

Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

M. Christopher Marquis, B. pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal

Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal


Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.

Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, président de l'association des microbiologistes-infectiologues du Québec

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

Québec 

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

