

9 avril 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 rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et 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. Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse rapide 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 mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 LOPINAVIR / RITONAVIR. Québec, Qc : INESSS; 2020. 43 p.

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

COVID-19 ET LOPINAVIR/RITONAVIR

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.

NOTE : Dans cette mise à jour, 4 nouvelles sections (en bleu) ont été ajoutées. Voir à la [page 11](#); la [page 12](#); la [page 16](#) et à la [page 18](#).

POSITION DE L'INESSS À CE JOUR [8 AVRIL 2020]

PROPHYLAXIE

- L'absence de données d'efficacité concernant l'utilisation de l'association lopinavir-ritonavir en prophylaxie post-exposition de l'infection par le SARS-Cov2 ne permet pas de recommander son usage dans ce contexte en dehors d'un protocole de recherche.

Aucune donnée scientifique n'est actuellement disponible en prophylaxie de la COVID-19 [Niveau de preuve scientifique insuffisant]. Au moins deux essais cliniques sont en cours de réalisation (CORIPREV-LR, COVIDAXIS); ils permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules en prévention de l'infection par le SARS-Cov2 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.

Aucune donnée scientifique n'est actuellement disponible chez les patients COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique insuffisant]. Des essais cliniques au Canada et à l'international sont en cours de

réalisation; ils permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules pour cette catégorie de patients et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés

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

Les résultats d'un essai randomisé à devis ouvert réalisé dans un hôpital de Wuhan indiquent que l'association lopinavir/ritonavir ne réduit pas significativement le délai jusqu'à la survenue d'une amélioration clinique, ni le taux de mortalité à 28 jours. Une analyse de sous-groupe indique toutefois que l'association lopinavir/ritonavir procurerait des bénéfices chez les patients dont la durée de la maladie était inférieure à 12 jours lors de l'instauration du traitement [Niveau de preuve scientifique: faible]. Bien que cela ne se traduise pas par une durée d'hospitalisation réduite, une analyse rétrospective indique que l'association lopinavir/ritonavir pourrait diminuer la durée d'excrétion virale d'autant plus que le traitement est instauré au cours des dix premiers jours de la maladie [Niveau de preuve scientifique: insuffisant]. D'autres essais cliniques sont toujours en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets de cette association dans l'évolution clinique de la COVID-19 et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés admis aux soins intensifs

- L'usage de l'association lopinavir/ritonavir chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 admis aux soins intensifs n'est pas recommandé en dehors d'un protocole de recherche.

Aucun essai clinique ne documente l'efficacité de ces molécules chez des patients COVID-19 confirmés admis aux soins intensifs à ce jour. [Niveau de preuve scientifique insuffisant]. Au moins un essai clinique est en cours de réalisation au Canada et à l'international (REMAP-CAP); il permettra de mieux apprécier les effets de cette association pour cette catégorie de patients 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.

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 règlementaires, 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 tirées 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*, SARS-CoV-2. Pour les études cliniques en cours, le repérage a été effectué par un professionnel scientifique en utilisant le nom des médicaments.

Bases de données consultées : MEDLINE, EMBASE, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials,

Autres sources de données : 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), Uptodate, Vigilance. 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

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)

database/UKTIS UK Teratology information service⁵) et des ressources spécialisées en pédiatrie [AAP, 2018]. La monographie du lopinavir/ritonavir ainsi que des bases de référence concernant les interactions médicamenteuses des médicaments antirétroviraux ont également été consultées.

Date de la recherche : jusqu'au 6 avril 2020

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. 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.

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

L'extraction des caractéristiques des études cliniques en cours a été réalisée par un seul professionnel scientifique (annexe A, tableau A-1). L'extraction des données scientifiques tirées des études cliniques publiées a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe A, tableau A-2). L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique 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. 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 descriptive par étude clinique a été réalisée.

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

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.

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	Placebo, soins standards, autres médicaments
Paramètres d'intérêt	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
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Rapport de cas ; série de cas < 20 à moins d'une étude conduite en Amérique du Nord ; étude descriptive ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial
Intervention	Produits sanguins, traitement non pharmacologique, médicament dans la prise en charge globale et non ciblé COVID-19
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.

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 (pour les modalités d'usage, d'autres indications ont été considérées [p.ex. VIH])
Intervention	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, tableau A-3). 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
- 2 immunologues
- 3 urgentologues (2 actifs)
- 4 pédiatres-infectiologues
- 1 intensiviste-pédiatrique
- 2 gynécologues-obstétriciens
- 7 pharmaciens

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.

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 rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée par le Bureau – Méthodologie et éthique et la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

- Les coronavirus responsables de syndromes respiratoires aigus sévères (SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2) sont caractérisés par des glycoprotéines S de pointe (« Spike ») leur donnant une forme de couronne qui leur a valu leur nom.
- Le SARS-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 SARS-CoV-2 comparativement au SARS-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 littérature confirme que les cas sévères de COVID-19 découlent d'un syndrome respiratoire aigu (SRA) qui peut ultimement empêcher l'oxygène d'atteindre les poumons puis la circulation [Thompson *et al.*, 2017]. Une accumulation de preuves établit un lien entre la mortalité associée à la COVID-19 et la survenue d'un syndrome de libération des cytokines [Fu *et al.*, 2020].

- L'association lopinavir/ritonavir est utilisée comme traitement antirétroviral contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle exerce son activité antivirale en inhibant les protéases virales nécessaires à la réplication du génome viral. Les protéases sont des enzymes impliquées dans le stade de maturation de la réplication du virus à l'intérieur des cellules de l'hôte et sont également impliquées dans la traduction des protéines ou des peptides [Chhikara *et al.*, 2020]. La protéase de type chymotrypsine du SARS-CoV-2 partage une similitude de structure avec les protéases du virus de l'hépatite C et du VIH [Chen *et al.*, 2020].
- L'association médicamenteuse a démontré une activité antivirale *in vitro* et *in vivo* sur des souches de SARS-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 entre le lopinavir/ritonavir et la ribavirine a procuré des résultats favorables tant au niveau virologique que clinique chez des patients infectés par le SARS-CoV [Chu *et al.*, 2004].
- Peu d'études cliniques permettent à l'heure actuelle de confirmer l'intérêt potentiel antiviral de l'association lopinavir/ritonavir dans le contexte de la COVID-19 chez l'humain. Neuf études cliniques portant sur l'association lopinavir/ritonavir contre les soins standards ou placebo et sept autres portent sur la combinaison de l'association lopinavir/ritonavir avec :
 - la ribavirine et l'interféron- β 1b (une étude),
 - l'umifénovir (une étude),
 - le favipiravir (une étude)
 - l'interféron- β 1a (une étude)
 - l'interféron- β 1b (une étude)
 - l'hydroxychloroquine (une étude)

- la carrimycine (une étude)

Ces études sont listées à l'annexe A.

- Quelques rapports de cas et séries de cas évaluant l'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir sur la réduction des symptômes de la COVID-19 ont été publiés [Han *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2020; Young *et al.*, 2020]. Ces derniers ont montré des résultats variables quant au bénéfice potentiel de l'association lopinavir/ritonavir pour le traitement de la COVID-19. Toutefois, le nombre restreint de sujets, l'absence de répartition aléatoire et de comparateur, de même que le manque d'information sur les caractéristiques des populations traitées limitent l'interprétation et la portée des résultats obtenus. Un essai comparatif à répartition aléatoire et [une](#) étude de cohorte rétrospective rapportent des résultats sur l'effet de l'association lopinavir/ritonavir sur la réduction des symptômes et signes de la COVID-19.
- Les résultats d'un essai comparatif à répartition aléatoire, contrôlé et à devis ouvert réalisé dans un hôpital de Wuhan ont été publiés le 18 mars 2020 [Cao *et al.*, 2020]. Il avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir chez des patients présentant une infection confirmée au SARS-CoV-2. Les 199 patients admis devaient être hospitalisés, avoir une pneumonie confirmée par imagerie et présenter une saturométrie à l'air ambiant égale ou inférieure à 94 %, ou un rapport PaO₂/FiO₂ égal ou inférieur à 300 mm Hg. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon les besoins de support en oxygène (aucun support en oxygène, oxygène avec un masque ou un tube nasal, oxygène à haut débit, ventilation mécanique non invasive, ventilation mécanique invasive). Les patients ont été répartis en deux groupes, selon un rapport 1 :1, pour recevoir l'association lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg deux fois par jour pendant 14 jours, en ajout aux soins standards, ou les soins standards seuls. Le paramètre principal évalué était le délai avant l'amélioration clinique, définie comme le délai avant la survenue d'une amélioration de 2 points sur une échelle ordinaire de sept catégories, par rapport à la valeur obtenue lors de la randomisation, ou le délai jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les catégories de l'échelle ordinaire sont les suivantes : 1-non hospitalisé avec reprise des activités normales; 2-non hospitalisé, mais incapable de reprendre ses activités normales; 3-hospitalisé et ne nécessitant pas de support en oxygène; 4-hospitalisé et nécessitant un support en oxygène; 5-hospitalisé et nécessitant de l'oxygène nasal à haut débit, une ventilation mécanique non invasive, ou les deux; 6-hospitalisé et nécessitant une ECMO, une ventilation mécanique invasive, ou les deux; 7-décédé. Ce paramètre est reconnu par l'OMS et utilisé dans des études portant sur l'influenza. Les patients étaient évalués selon l'échelle ordinaire une fois par jour, du jour 0 au jour 28, par des infirmières formées.

Les principaux résultats sont les suivants :

- Les résultats n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les groupes quant au délai pour la survenue d'une amélioration clinique

(16 jours en médiane dans les deux groupes; RRI 1,31 [IC95 % 0,95 à 1,85]). Toutefois, en excluant les 3 patients étant décédés précocement, la différence entre les groupes sur ce même paramètre suggère un avantage en faveur du lopinavir/ritonavir (15 jours contre 16 jours).

- La différence observée entre les groupes quant au taux de mortalité à 28 jours n'a pas atteint le seuil de signification statistique (19,2 % dans le groupe lopinavir/ritonavir et 25,0% dans le groupe contrôle; différence : - 5,8%; IC95 % : -17,3 à 5,7%).
- Une analyse post-hoc a révélé une récupération clinique accélérée ainsi qu'une réduction de la mortalité chez les patients traités dans les 12 jours suivant l'apparition des premiers symptômes, mais pas chez ceux traités plus tard.
- La proportion de patients ayant présenté des complications graves ou ayant nécessité une ventilation mécanique (non invasive ou invasive) a été plus faible dans le groupe lopinavir/ritonavir que dans le groupe contrôle.
- Par ailleurs, la charge virale des patients, évaluée à partir d'écouvillons prélevés dans la gorge, ne différait pas au fil du temps entre les groupes, ce qui suggère que le lopinavir/ritonavir n'exercerait pas d'effet antiviral significatif chez les patients infectés par le SARS-CoV-2.

Cet essai comporte certaines limites notamment l'absence d'insu qui pourrait avoir influencé les évaluations sur l'échelle ordinale et l'hétérogénéité des patients inclus en ce qui a trait au délai depuis l'apparition des premiers symptômes et à la gravité de la maladie, notamment.

NOUVEAUTÉ

- Les résultats d'une étude rétrospective réalisée dans un hôpital en Chine ont été publiés le 22 mars 2020 [Yan *et al.*, 2020]. Elle avait pour objectif d'identifier les facteurs de risque associés à une infection virale prolongée (plus de 23 jours) et l'effet potentiel d'un traitement avec l'association lopinavir/ritonavir sur le délai jusqu'à l'arrêt de l'excrétion virale chez des patients hospitalisés infectés par le SARS-CoV-2. Les patients inclus ne devaient pas présenter une atteinte critique, tel que défini par les lignes directrices chinoises pour le traitement de la COVID-19 (version 6.0). Parmi les 120 patients inclus dans l'étude, 78 (65 %) ont reçu l'association lopinavir/ritonavir à raison de 400 mg et 100 mg deux fois par jour pendant au moins 10 jours. Les analyses statistiques utilisent un modèle multivarié ajusté selon plusieurs variables d'intérêt dont l'âge, le genre, le tabagisme, le diabète, l'hypertension, les maladies cardiaques, l'usage de corticostéroïdes et l'usage du lopinavir/ritonavir.

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- L'âge avancé et l'absence de traitement par l'association lopinavir/ritonavir sont indépendamment associés à une infection prolongée par le SARS-CoV-2.

- La durée médiane d'excrétion virale est plus courte chez les patients ayant reçu l'association lopinavir/ritonavir par rapport à ceux n'ayant pas reçu de traitement (22 jours contre 28,5 jours; $p=0,02$).
- Les analyses de sous-groupes non prévues a priori révèlent que le délai jusqu'à la conversion négative du virus est raccourci avec le lopinavir/ritonavir seulement lorsqu'administré dans les 10 jours suivant le début des symptômes.
- Le bénéfice du lopinavir/ritonavir sur la virémie ne s'est pas transposé sur la durée des hospitalisations, qui était plus longue chez les patients ayant reçu l'association lopinavir/ritonavir (23 jours contre 18,5 jours sans lopinavir/ritonavir, $p<0,01$).
- Cet essai comporte certaines limites, dont la faible taille de l'échantillonnage et l'hétérogénéité des caractéristiques de la population. Par ailleurs, l'association entre la réduction de la charge virale et la mortalité n'a pu être évaluée, ce qui limite la portée clinique des résultats obtenus. (vers deuxième nouvelle section)
- Certaines publications documentent l'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir comparativement à d'autres médicaments à visée thérapeutique (N=2) ou l'association lopinavir/ritonavir combinée à d'autres molécules (N=1) :

NOUVEAUTÉ

- Les résultats d'un essai comparatif à répartition aléatoire chinois destiné à évaluer l'efficacité de la chloroquine par rapport à celle de l'association lopinavir/ritonavir chez 22 patients hospitalisés ayant reçu un diagnostic de COVID-19 ont été publiés le 1er avril 2020 [Huang *et al.*, 2020]. Les patients ont reçu un traitement à base de chloroquine à raison de 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours ou l'association lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour pendant 10 jours. La présentation clinique des patients présentant de la dyspnée, une hypoxie ou une détresse respiratoire était considérée comme sévère. Le paramètre évalué était la détection de l'ARN viral par PCR en temps réel réalisée sur des échantillons nasopharyngés. La résolution des signes de pneumonie à la tomodensitométrie thoracique a également été évaluée. Les principaux résultats obtenus sont tous numériquement en faveur du groupe ayant reçu la chloroquine, en ce qui a trait à :
 - La proportion de patients ayant eu un test de détection du SARS-Cov-2 négatif aux jours 7, 10 et 14.
 - La proportion de patients ne présentant plus de signes de pneumonie à l'imagerie aux jours 10 et 14.
 - La proportion de patients ne présentant plus de symptômes après 10 jours de traitement.
 - La proportion de patients ayant reçu leur congé de l'hôpital au jour 14.

Toutefois, la signification statistique n'a été atteinte que pour l'obtention d'un test de détection virale négatif au jour 14 (risque relatif (RR) de 1,09 [IC95 % 1,00 à 1,33], l'amélioration de l'imagerie pulmonaire au jour 14 (RR 1,33 [1,00 à 2,00] et l'obtention du congé de l'hôpital (RR 2,00 [1,33 à 4,00]. Par ailleurs, le faible nombre de patients recrutés fait en sorte que ces analyses n'ont pas de puissance suffisante pour détecter une différence entre les groupes. Ces résultats doivent également être interprétés avec beaucoup de prudence puisque plusieurs déséquilibres dans les caractéristiques de base des patients inclus concernant des variables pouvant affecter l'évolution de la maladie et donc l'efficacité du traitement sont notés. Les patients assignés à recevoir l'association lopinavir/ritonavir étaient plus âgés (53 ans contre 41,5 ans), présentaient des symptômes depuis plus longtemps (6,5 jours contre 2,5 jours) et davantage de comorbidités (42 % contre 20 %); par ailleurs, ils étaient également plus nombreux à présenter des symptômes sévères (42 % [5/12] contre 30 % [3/10] dans le groupe ayant reçu la chloroquine), une atteinte de deux lobes pulmonaires ou plus et une distribution bilatérale des opacités. Ces déséquilibres pourraient avoir affecté négativement l'évolution clinique des patients du groupe ayant reçu l'association lopinavir/ritonavir et donc expliquer les résultats plus favorables des patients ayant reçu la chloroquine. ([vers troisième nouvelle section](#))

- L'étude de cohorte rétrospective de Deng et coll. compare l'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir/umifénovir à celle de l'association lopinavir/ritonavir auprès de 33 patients infectés par la COVID-19, présentant une pneumonie, mais ne nécessitant pas de ventilation mécanique invasive. Les résultats suggèrent un bénéfice de l'association lopinavir/ritonavir/umifénovir quant au taux de conversion négatif du coronavirus à 7 et 14 jours, et à l'amélioration de la pneumonie par imagerie à 7 jours [Deng *et al.*, 2020].
- L'étude rétrospective réalisée par le « *Shanghai Public Health Clinical Center* » compare l'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir/interféron- α 2b à celle de l'association umifénovir/interféron- α 2b et à celle d'un interféron- α 2b seul, auprès de 134 patients atteints de la COVID-19. Les résultats à 7 jours n'ont démontré aucun bénéfice du lopinavir/ritonavir/interféron- α 2b ou de l'umifénovir/interféron- α 2b sur le soulagement des symptômes du virus, par rapport à un interféron- α 2b seul [Jun *et al.*, 2020].
- L'appréciation de la preuve scientifique par paramètres cliniques (amélioration/résolution des symptômes et signes, mortalité) chez l'adulte est résumée au tableau 3.
- Aucune donnée ne permet d'apprécier l'effet de l'association lopinavir/ritonavir chez les enfants ou les femmes enceintes atteints de la COVID-19.
- 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 [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 SARS-Cov-2 chez ces populations doivent encore être documentés.

Tableau 3 Appréciation du niveau de preuve scientifique pour l'association lopinavir/ritonavir

Population		Qualité méthodologique		Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Amélioration/résolution des symptômes et signes pulmonaires							
lopinavir/ritonavir contre soins standards	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études : 1	Faible	Non applicable (1 seule étude)	Pas de différence RRI 1,31 [IC95 % 0,95 à 1,85]	Faible (population, contexte clinique, outil d'évaluation, Chine)	Faible
		Devis : essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA)					
		Biais/limites : Devis ouvert, population hétérogène					
		Précision : N=199 Puissance : >80 %					
lopinavir/ritonavir contre chloroquine	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1	Très faible	Non applicable (1 seule étude)	En défaveur du lopinavir/ritonavir mais incertitude importante	Faible (biais, population, contexte clinique, Chine)	Insuffisant
		Devis : ECRA					
		Biais/limites : élevés					
		Précision : N = 22 Puissance=non disponible					
lopinavir/ritonavir contre lopinavir/ritonavir/ umifénovir	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1	Très faible	Non applicable (1 seule étude)	En défaveur du lopinavir/ritonavir mais incertitude importante	Faible (biais, population, contexte clinique, Chine)	Insuffisant
		Devis : cohorte rétrospective					
		Biais/limites : élevés					
		Précision : N = 33 Puissance=non disponible					
Mortalité							
lopinavir/ritonavir contre placebo	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études : 1	Faible	Non applicable (1 seule étude)	Faible : réduction du taux de mortalité non statistiquement significative	Faible (population, contexte clinique, outil)	Faible

		répartition aléatoire			- 5,8%; (IC95 % : -17,3 à 5,7%).	d'évaluation Chine)	
		Biais/limites : Devis ouvert, population hétérogène					
		Précision : N=199 Puissance : >80 %					

- Le recours à association médicamenteuse 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 certains anticoagulants oraux directs (apixaban, rivaroxaban), anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital), dérivés azolés (voriconazole) ou statines (lovastatine)¹⁰. L'association avec la colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique, quelle 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 (dabigatran, édoxaban) et de certains antiagrégants plaquettaires (ticagrélor), des corticostéroïdes, d'immunosuppresseurs utilisés comme anti-rejet, de modulateurs des récepteurs aux estrogènes (clomiphène, tamoxifène) ou des inhibiteurs de l'aromatase (létrazole, anastrozole) et de certains protocoles de chimiothérapie (CHOP, R-CHOP, ABVD), notamment. Enfin, les concentrations sériques de la warfarine et du clopidogrel peuvent être réduites.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES PUBLIÉES

La majorité des guides de pratique clinique mentionnent qu'il n'y a pas actuellement de preuves suffisantes pour recommander un traitement antiviral spécifique pour les sujets atteints du COVID-19 [Alhazzani *et al.*, 2020; Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020; BMJ Best practice, 2020; Center for Disease Control and Prevention, 2020; New South Wales Health, 2020; Sanford Guide, 2020; WHO, 2020].

Dans le contexte d'urgence sanitaire, un certain nombre de juridictions recommande toutefois de recourir à différentes molécules seules ou en association. Les lignes directrices italiennes, espagnoles, chinoises et suisses recommandent l'association médicamenteuse à la dose de 400 mg / 100 mg (soit deux capsules de 200 mg / 50 mg ou 5 ml de la solution buvable), deux fois par jour par voie orale chez les patients hospitalisés présentant des signes de gravité [China National Health Commission, 2020; Dirección General de Salud Pública, 2020; Nikolaou *et al.*, 2020; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]. La durée de traitement est fixe (p.ex. : 5 jours en

¹⁰ https://hivclinic.ca/downloads/DDI%20tool_French_final.pdf (site consulté le 6 avril 2020)

Suisse)[Nikolaou *et al.*, 2020] ou est individualisée en fonction du moment de la disparition de la fièvre pour une durée maximale de 10 jours [China National Health Commission, 2020] à 14 jours [Dirección General de Salud Pública, 2020; Van Ierssel *et al.*, 2020]. Pour d'autres, le traitement devrait se limiter, de manière générale, aux soins de soutien [BMJ Best practice, 2020; New South Wales Health, 2020; Sanford Guide, 2020] (annexe A, tableau A-3).

Les lignes directrices italiennes recommandent l'instauration d'un traitement antiviral, le plus rapidement possible, car cela pourrait réduire l'apparition de complications sérieuses reliées à la maladie [National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]. Ils recommandent ces traitements chez les personnes avec des symptômes légers mais avec présence de comorbidités ou de facteurs de risque de mortalité accrue ainsi que chez les sujets présentant des symptômes modérés ou sévères. Les lignes directrices chinoises mentionnent qu'un certain nombre d'antiviraux peuvent être essayés sans toutefois en combiner plus de trois en même temps; cela inclut l'association lopinavir/ritonavir, les interférons, la ribavirine, la chloroquine et l'umefenovir (aussi nommé arbidol) [China National Health Commission, 2020]. Les lignes espagnoles recommandent l'utilisation de thérapies antivirales chez les sujets avec un état critique et aux soins intensifs. L'usage d'une combinaison lopinavir/ritonavir + hydroxychloroquine +/- interféron B1b est encouragé [Dirección General de Salud Pública, 2020]. Les lignes directrices européennes du SSC ne recommandent pas l'usage de routine du of lopinavir/ ritonavir [Alhazzani *et al.*, 2020].

NOUVEAUTÉ PERSPECTIVE CLINIENS

Un sondage a été envoyé le matin du 30 mars 2020 à 40 experts. Sur les 40, 34 ont répondu pour un taux de participation de 85%.

Une forte majorité¹¹ 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. réalisé 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

¹¹ Plus de 80%

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.

Enfin, pour les cas critiques, les avis étaient également partagés. Certains considèrent que le recours à de telles molécules à un stade aussi tardif n'est pas optimal considérant les mécanismes biologiques qui sous-tendent les bénéfices cliniques escomptés avec ces options thérapeutiques. L'enrôlement dans des protocoles de recherche évaluant d'autres médicaments pourraient être plus pertinent à ce stade où le syndrome de libération des cytokines semble être la problématique à laquelle s'attaquer. D'autres étaient d'avis de laisser place au cas par cas pour les cas critiques, selon le jugement de l'équipe de soins, alors qu'une proportion des experts consultés, estime qu'aucun médicament ne devrait être recommandé en dehors d'un protocole de recherche, y compris à ce stade de la maladie. ([vers dernière nouvelle section](#))

DISCUSSION

- Malgré des données issues d'études conduites *in vitro* et *in vivo* indiquant l'association lopinavir/ritonavir pourraient exercer une action antivirale contre le coronavirus SARS-CoV, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'associer ou d'exclure ces phénomènes chez l'humain, aux posologies utilisées, dans le contexte de l'infection par le SARS-Cov2.
- Les résultats d'un essai randomisé à devis ouvert réalisé dans un hôpital de Wuhan, chez une grande majorité de patients nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique non invasive et dont la durée des symptômes était de 13 jours en moyenne, indiquent que le recours à l'association lopinavir/ritonavir ne procure pas d'avantages sur le délai de survenue d'une amélioration clinique. Par ailleurs, la différence observée entre les groupes quant au taux de mortalité à 28 jours n'a pas atteint le seuil de signification statistique. Une analyse de sous-groupe indique toutefois des bénéfices chez les patients dont la durée de la maladie était inférieure à 12 jours lors de l'instauration du traitement [Niveau de preuve scientifique: faible]. Une analyse rétrospective d'une autre publication a montré que bien que cela ne se traduise pas par une durée d'hospitalisation réduite, l'association lopinavir/ritonavir pourrait diminuer la durée d'excrétion virale, principalement lorsque le traitement est instauré au cours des dix premiers jours de la maladie [Niveau de preuve scientifique: insuffisant]. D'autres essais cliniques sont toujours en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules dans l'évolution clinique de la COVID-19 et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.
- L'association lopinavir/ritonavir présentent 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'administration de l'association lopinavir/ritonavir chez la femme enceinte et les enfants est acceptable. Toutefois, la présence d'alcool et de propylène glycol dans sa formulation fait en sorte que la solution buvable de Kaletra^{MC} est contre-indiquée chez la femme enceinte; une autre molécule devrait être privilégiée chez les nourrissons et les jeunes enfants afin de prévenir les risques de toxicité liés à ces deux excipients.

NOUVEAUTÉ

- 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 en défaveur d'un bénéfice du lopinavir/ritonavir de l'étude de Cao et coll. réalisée chez une majorité de patients présentant des signes de gravité affectent la propension des cliniciens à considérer ce traitement à un stade avancé de la maladie.
- Le stade de la maladie auquel un traitement devrait être donné demeure une question cruciale. Lorsque le virus n'est encore présent qu'au niveau des voies respiratoires supérieures (nez, gorge), les mécanismes de défense locale et le système immunitaire sont généralement en mesure de contenir l'infection. D'ailleurs, plus de 80% des patients sont capables de guérir sans traitement à ce stade. Si les particules virales atteignent les voies respiratoires inférieures et qu'une infection massive des cellules épithéliales s'ensuit, une réponse locale déclenche la libération de cytokines, molécules responsables de réguler et coordonner la réponse immunitaire. Les complications de la COVID-19 semblent se manifester dans une deuxième phase de la maladie au cours de laquelle ce mécanisme de régulation devient incontrôlé aboutissant ultimement au syndrome de libération des cytokines associé à un pronostic souvent fatal. Les données issues des études de Cao et Yang laissent penser que débiter un traitement les 10 à 12 premiers jours de la maladie, procurerait des bénéfices accrus. Considérant que les mécanismes physiopathologiques responsables de la majorité des complications surviennent plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie, l'instauration des traitements n'ayant pas d'influence sur la cascade inflammatoire devraient être mis en place dans les jours qui précèdent cette période charnière.

- 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 (y compris des déséquilibres dans les caractéristiques des sujets et les soins standards reçus) 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.

RÉFÉRENCES

- AAP. Summaries of Infectious Diseases; Coronaviruses, Including SARS and MERS. Dans : Red Book 2018.
- Abbvie. Monographie de Kaletra. 2019;(27 sept 2019)
- 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;
- Australian and New Zealand Intensive Care Society. ANZICS COVID-19 Guidelines. Melbourne : ANZICS; 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.
- 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;
- 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 7 avril 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.
- 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.
- 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.
- 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. *International journal of antimicrobial 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.
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viol Sin* 2020;
- 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.
- 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;
- 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
- 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.
- 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.
- National Institute for the Infectious Diseases (Italy). Recommendations for COVID-19 clinical management. Rome : NIID, IRCCS; 2020.
- New South Wales Health. NSW Health Interim Guidance on use of antiviral therapy in COVID-19 [site Web]. UK : NSW; 2020. Disponible à :

<https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/diseases/Pages/covid-19-antiviral-therapy-interim-guidance.aspx> (consulté le 30 mars 2020).

Nikolaou A, Bovet L, Ing Lorenzini KR. Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) : évaluation pharmacologique. Genève : Hopitaux Universitaires Genève (HUG),; 2020.

Sanford Guide. Coronavirus, COVID-19, SARS [site Web]. Sperryville : Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020. Disponible à : <https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus> (consulté le 30 mars 2020).

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Handbook for the care of people with disease-COVI 19. SIMIT; 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 2 avril 2020).

WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected - Interim guidance. 2020.

Yan D, Liu XY, Zhu Y, Huang L, Dan B, Zhang G, Gao Y. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. medrxiv 2020;30 mars 2020

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;

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579(7798):270-3.

Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med 2020;

Annexe A

Tableau A-1 Études cliniques en cours sur le site de ClinicalTrials (mise à jour 6 avril 2020)

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
Lopinavir/Ritonavir	NCT04276688	UW-20-074	-	Phase 2	- Confirmed 2019-n-CoV infection - National Early Warning Score (NEWS) of ≥ 1 - Auditory temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ with at least one of the following symptoms (cough, sputum production, sore-throat, nasal discharge, myalgia, headache or fatigue) - Symptom duration ≤ 10 days	Hong Kong	≥ 18	70	Lopinavir/ritonavir 400mg/100mg twice daily for 14 days Ribavirin 400mg twice daily for 14 days Interferon Beta-1B 0.25mg subcutaneous injection alternate day for 3 days	Lopinavir/ritonavir	Time to negative nasopharyngeal swab (NPS) 2019-n-CoV coronavirus viral RT-PCR	1 mois	En recrutement	Hospitalisé	Léger (+ facteur de risque) ou Modéré
Lopinavir/Ritonavir	NCT04252885	GZ8H-V1.0 20200122	-	Phase 4	- Confirmed 2019-n-CoV infection, or the sequencing of the virus gene was highly homologous with the known novel coronavirus	Chine	≥ 18 et < 80	125	<u>Group A</u> Standard treatment + Lopinavir (200mg) and ritonavir (50mg) (oral, q12h, every time 2 tablets of each, taking for 7-14 days) <u>Group B</u> Standard treatment + Lopinavir (200mg) and ritonavir (50mg) (oral, q12h, every time 2 tablets of each, taking for 7-14 days) and arbidol (100mg) (oral, tid, 200mg each time, taking for 7-14 days).	Standard treatment	The rate of virus inhibition [Time Frame: Day 0, 2, 4, 7, 10, 14 and 21]	21 jours	En recrutement	Hospitalisé	Léger (+ facteur de risque) ou Modéré

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
					- Weight is more than 30 kg - The following conditions were met: creatinine ≤ 110 umol / L, creatinine clearance rate (EGFR) ≥ 60 ml / min / 1.73m ² , AST and ALT ≤ 5 × ULN, TBIL ≤ 2 × ULN;										
Lopinavir/Ritonavir	NCT04303299	TH-DMS-COVID19 study	-	Phase3	COVID-19 infection	Thaïlande	≥16 et < 100	80	<p>Osetamivir/Chloroquin in mild COVID19 (Osetamivir 300mg per day plus Chloroquin 1000 mg per day)</p> <p>Darunavir /ritonavir/oseltamivir/chloroquine in mod-severe COVID19 (Combination of Darunavir 400 mg every 8 hours ritonavir Ritonavir 2.5 mg/kg plus Osetamivir 4-6 mg /kg plus Chloroquine 500 mg per day)</p> <p>Darunavir/ritonavir/favipiravir/chloroquine in mod-severe COVID19 Favipiravir 2400 mg, 2400 mg, and 1200 mg every 8 h on day 1, and a maintenance dose of 1200 mg twice a day plus Darunavir 400 mg every 8 hours ritonavir Ritonavir 2.5 mg/kg plus Chloroquine 500 mg per day)</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir/favipiravir in mild COVID19 (Lopinavir 10 mg/kg and Ritonavir 2.5 mg/kg plus Favipiravir 2400 mg, 2400 mg, and 1200 mg every 8 h on day 1, and a maintenance dose of 1200 mg twice a day)</p> <p>Lopinavir/Ritonavir/Osetamivir in mild COVID19 (Lopinavir 10 mg/kg and Ritonavir 2.5 mg/kg plus Osetamivir 4-6 mg /kg)</p> <p>Lopinavir/Ritonavir/Osetamivir in moderate to severe COVID19 (Lopinavir 10 mg/kg and Ritonavir 2.5 mg/kg plus Osetamivir 4-6 mg /kg)</p> <p>Favipiravir/lopinavir/Ritonavir in mod. to severe COVID-19 (Favipiravir 2400 mg, 2400 mg, and 1200 mg every 8 h on</p>	SARS-CoV-2 eradication time, Eradication of nasopharyngeal SARS-CoV-2	6 semaines	Pre-recrutement	En communauté Hospitalisé Soins intensifs	Léger, Modéré, Sévère ou Critique

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
										day 1, and a maintenance dose of 1200 mg twice a day plus Lopinavir 10 mg/kg and Ritonavir 2.5 mg/kg) Conventional Quarantine					
Lopinavir/Ritonavir	NCT04307693	S2020-0472-0001	-	Phase 2	confirmed mild COVID-19 (NEWS scoring system 0-4)	Corée	≥16 et < 100	150	Lopinavir/ritonavir (Lopinavir/ritonavir 200mg/100mg 2 tablets by mouth, every 12 hours for 7-10 days)	Hydroxychloroquine sulfate (Hydroxychloroquine 200mg 2 tablets by mouth, every 12 hours for 7-10 days) Control: no intervention	Viral load [Time Frame: hospital day 3, 5, 7, 10, 14, 18]		En recrutement	En communauté	Léger
Lopinavir/Ritonavir	NCT04261907	ASC09F-CTP-ZY-01	-	Non Applicable	clinical symptoms confirmed case of 2019-nCoV pneumonia; Hospitalised with a new onset respiratory illness (≤7 days since illness onset);	-	≥18 et < 75	160	ASC09/ritonavir: ASC09/ritonavir(300mg/100mg tablet), one tablet each time, twice daily, for 14 days, +conventional standardized treatment	lopinavir/ritonavir: Lopinavir/ritonavir tablets(200mg / 50mg tablet), two tablets each time, twice daily, for 14 days, +conventional standardized treatment	The incidence of composite adverse outcome [Time Frame: 14 days]; Defined as(one of them) SPO2≤ 93% without oxygen supplementation , PaO2/FiO2 ≤ 300mmHg or RR ≥ 30 breaths per.		Pre-recrutement	Hospitalisé	Modéré ou Sévère
Lopinavir/Ritonavir	NCT04255017	TJ20200128	-	Phase 4	2019-nCoV nucleic acid test was positive;	Chine	≥18	400	Lopinavir/ritonavir (500mg once, twice a day, 2 weeks) +Symptomatic supportive treatment	Abidol hydrochloride (0.2g once, 3 times a day, 2 weeks) + Symptomatic supportive	Rate of disease remission [Time Frame: two weeks]		En recrutement	Hospitalisé	Léger ou Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
					CT of the lung conformed to the manifestation of viral pneumonia.					treatment Oseltamivir (75mg once, twice a day, 2 weeks) + Symptomatic supportive treatment	Time for lung recovery [Time Frame: two weeks]				
Lopinavir/Ritonavir	NCT04276688	UW-20-074	-	Phase 2	hospitalised for virologically confirmed 2019-n-CoV infection; NEWS of ≥ 1 upon recruitment; Auditory temperature $\geq 38^\circ\text{C}$ with at least one of the following symptoms (cough, sputum production, sore-throat, nasal discharge, myalgia, headache or fatigue) upon admission; Symptom duration ≤ 10 days	Hong Kong	≥ 18	70	Lopinavir/ritonavir 400mg/100mg twice daily for 14 days	Lopinavir/ritonavir 400mg/100mg twice daily for 14 days + ribavirin 400mg twice daily for 14 days + Interferin beta-1B 0.25mg subcutaneous injection alternate day for 3 days	Time to negative NPS [Time Frame: Up to 1 month]		En recrutement	Hospitalisé	Leger (+ facteur de risque) ou Modéré

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
Lopinavir/Ritonavir	NCT04315948	C20-15	DisCoVeRy	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> - Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 - Hospitalized patients with illness of any duration, and at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> - Clinical assessment (evidence of rales/crackles on exam) AND SpO2 ≤ 94% on room air, OR - Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation and/or supplemental oxygen. - HIV infection under HAART 	France	≥18	3200	<p><u>Remdesivir</u> Remdesivir will be administered as a 200 mg intravenous loading dose on Day 1, followed by a 100 mg once-daily intravenous maintenance dose for the duration of the hospitalization up to a 10 days total course.</p> <p><u>Lopinavir/ritonavir</u> Lopinavir/ritonavir (400 lopinavir mg/100 mg ritonavir) will be administered every 12 h for 14 days in tablet form.</p> <p><u>Lopinavir/ritonavir plus Interferon β-1a</u> Lopinavir/ritonavir (400 lopinavir mg/100 mg ritonavir) will be administered every 12 h for 14 days in tablet form. Interferon β1a will be administered subcutaneously at the dose of 44 µg for a total of 3 doses in 6 days (day 1, day 3, day 6).</p>	Standard of care	<p>Percentage of subjects reporting each severity rating on a 7-point ordinal scale [Time Frame: Day 15]</p> <p>a. Not hospitalized, no limitations on activities</p> <p>b. Not hospitalized, limitation on activities;</p> <p>c. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen;</p> <p>d. Hospitalized, requiring supplemental oxygen;</p> <p>e. Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices;</p> <p>f. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO;</p> <p>g. Death.</p>	29 jours	Pre-recrutement	Hospitalisé	Modéré ou Sévère
Lopinavir/Ritonavir	NCT02845843	KingAbdullahI MRC	MIRACLE	Phase 2/3	<ul style="list-style-type: none"> - Laboratory confirmation of MERS-CoV infection by reverse-transcription polymerase chain 	Arabie Saoudite	≥18	194	<p>Lopinavir /Ritonavir 400mg +100 mg / ml twice daily for 14 days and Interferon beta-1b 0.25 mg subcutaneous every alternate day for 14 days</p>	Placébo	90-day mortality [Time Frame: 90-day]	90 jours	En recrutement	Hospitalisé	Critique

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
					reaction - New organ dysfunction that is judged to related to MERS including										
Lopinavir/Ritonavir	NCT04286503	BeijingYouan Hospital	-	Phase 4	- Meet the diagnostic criteria for 2019-nCoV pneumonia (V5.0); - SOFA score: 1 ~ 13 points. - A retreated patient or the relapsed patient meets any of the following criteria: Have fever again or aggravated clinical symptoms; ② 2019nCOVRNA in the throat swabs converts from negative to positive; ③ The clinical symptoms don't improve or 2019nCOVRNA continues to be positive; ④	Chine	≥18 et < 75	520	Basic treatment + Carrimycin	Carrimycin + lopinavir/ritonavir tablets or Arbidol or chloroquine phosphate	Fever to normal time (day) [Time Frame: 30 days] Pulmonary inflammation resolution time (HRCT) (day) [Time Frame: 30 days] Negative conversion (%) of 2019-nCOVRNA in gargle (throat swabs) at the end of treatment [Time Frame: 30 days]	30 jours	Pre-recrument	Hospitalisé	Modéré ou Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
					The chest CT shows pneumonia or fibrosis progression.										
Lopinavir/Ritonavir	NCT04330690	Part of WHO's SOLIDARITY TRIAL 2114 237108	CATCO	Phase 2	- Has laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection as determined by PCR, or other commercial or public health assay in any specimen prior to randomization. - Hospitalized at a participating centre	Canada	≥ 6 mois	440	Lopinavir/ritonavir will be administered 400 mg/100 mg orally (or weight based dose adjustment for children) for a 14-day course, or until discharge from hospital, whichever occurs first plus expected standard of care.	Standard of care	Efficacy of Intervention [Time Frame: 29 days] The overall objective of the study is to evaluate the clinical efficacy and safety of lopinavir/ritonavir relative to the control arm in participants hospitalized with COVID-19, specifically looking at the subjects clinical status at day 29 as measured on a 10-point ordinal scale through a proportional odds model. The scale is as below 0: Uninfected, no viral RNA	60 jours	Actif, non en recrutement	Hospitalisé	Léger, Modéré, Sévère ou Critique

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
											Asymptomatic, viral RNA detected Symptomatic, independent Symptomatic, Assistance Needed Hospitalized: no oxygen therapy Hospitalized, on oxygen Hospitalized, Oxygen by NIV or high-flow Mechanical ventilation, p/f>150 or s/f >200 Mechanical ventilation, p/f<150 or s/f<200 OR vasopressors mechanical ventilation, p/f<150 AND vasopressors, dialysis, or ECMO death				

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
Lopinavir/Ritonavir	NCT02735707	U1111-1189-1653; 2015-002340-14	REMAP-CAP	Phase 4	Condition: Community-Acquired Pneumonia Adult patients admitted to an ICU for severe CAP within 48 hours of hospital admission with: i. symptoms or signs or both that are consistent with lower respiratory tract infection AND ii. Radiological evidence of new onset consolidation (in patients with pre-existing radiological changes, evidence of new infiltrate) 2. Requiring organ support with one or more of: i. Non-invasive ii. Invasive ventilatory	Canada (selon AMMIQ), Australia, Ireland, Netherlands, New Zealand, Portugal, Spain	≥18	6800	1) Lopinavir/ritonavir for COVID-19 Patients will receive lopinavir/ritonavir (kaletra) 400/100mg enterally every 12 hours intended to be active against SARS-CoV-2 infection. 2) Lopinavir/ritonavir/hydroxychloroquine	No antiviral for COVID-19 The patient will receive no antiviral agent intended to be active against SARS-CoV-2 infection.	All-cause mortality [Time Frame: Day 90]	-	En recrutement	Soins intensifs	Critique

2020-04-09 13:25

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
					support; iii. Receiving infusion of vasopressor or inotropes										

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
Lopinavir/Ritonavir	NCT04321174	237350 CORIPREV-1	CORIPREV-LR	Phase 3	High risk close contact with a confirmed COVID-19 case during their symptomatic period, including one day before symptom onset, within the past 1-7 days. High risk close contact is defined as any of the following exposures without the consistent appropriate use of recommended personal protective equipment: Provided direct care for the index case Had close physical contact with the index case Lived with the index case Had close	Canada	Général	1220	This arm will receive oral lopinavir/ritonavir 400/100 mg (or equivalent weight-based dosing) twice daily for 14 days. The intervention is a 14-day course of LPV/r 400/100 mg orally twice daily, or equivalent weight-based dosing, to be initiated as soon as possible (within 1-7 days) after the last exposure. Other Names: Kaletra Aluvia	This arm will receive no intervention.	Microbiologic evidence of infection [Time Frame: 14 days] The primary outcome is microbiologically confirmed COVID-19 infection, ie. detection of viral RNA in a respiratory specimen (mid-turbinate swab, nasopharyngeal swab, sputum specimen, saliva specimen, oral swab, endotracheal aspirate, bronchoalveolar lavage specimen) by day 14 of the study.	2 ans	Pre-recrute ment	Prophylaxie	Non applicable

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade	
					<p>contact (within 2 metres), without direct physical contact, for a prolonged period of time</p> <p>Had direct contact with infectious body fluids, including oral secretions, respiratory secretions, or stool.</p> <p>Successfully contacted by the study team within 24 hours of study team notification of the relevant index COVID-19 case. This time window is necessary because the efficacy of PEP may be dependent on the timing of its initiation, and because randomization of a ring</p>											

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
					cannot be delayed while awaiting response from contacts that cannot be rapidly reached. Age ≥6 months, since the safety and pharmacokinetic profiles of LPV/r in pediatric patients below the age of 6 months have not been established.										

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
Lopinavir/Ritonavir	NCT04321993	SAIL-004	-	Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> - Moderate to severe COVID-19 associated disease as defined by the WHO - Hospitalized patient - Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection as determined by PCR, or other commercial or public health assay - Illness of any duration, and at least one of the following: Radiographic infiltrates by imaging (chest x-ray, CT scan, etc.), or Clinical assessment (evidence of rales/crackles on exam) AND SpO2 ≤ 94% on room air, or Require mechanical ventilation and/or supplemental 	Canada	≥18	1000	<ul style="list-style-type: none"> ARM 1: Lopinavir/ritonavir tablet 200mg/50mg 2 tables by mouth, every 12 hours for 10 days ARM2 : Hydroxychloroquine sulfate sulfate tablet 200 mg 2 tablets by mouth, every 12 hours for 10 days ARM 3 : Baricitinib (janus kinase inhibitor) 2 mg po daily for 10 days ARM 4 : Sarilumab (anti-IL-6 receptor) 200mg subcutaneous injection once 	Clinical standard of care	<ul style="list-style-type: none"> Clinical status of subject at day 15 (on a 7 point ordinal scale). [Time Frame: Up to 15 days] - Not hospitalized, no limitations on activities - Not hospitalized, limitation on activities; - Hospitalized, not requiring supplemental oxygen; - Hospitalized, requiring supplemental oxygen; - Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices; - Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO; - Death. 	180 jours	Pre-recrutement	Hospitalisé	Modéré ou Sévère

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
					oxygen. - Febrile defined as temperature ≥ 36.6 °C armpit, ≥ 37.2 °C oral, or ≥ 37.8 °C rectal documented within 48 hours of consent -										
Lopinavir/Ritonavir	NCT04328285	20PH061 2020-001188-96 (EudraCT Number)	COVIDA XIS	Phase 3	- Adult healthcare workers (HCWs) (physicians, nurses, assistant nurses, dentists, physiotherapists, and midwives) - HCW involved at the time of enrolment in the care of patients with confirmed or suspected SARS-CoV-2 infection in hospital settings, in outpatient	France	≥ 18	1 200	Arm1 : Hydroxychloroquine HCl 400 mg, 2 tablets twice daily at Day 1 and 200 mg, 1 tablet once daily afterwards Arm2 : Lopinavir/ritonavir LPV/r 400/100 mg, 2 tablets twice daily	Placebo of HCl, 2 tablets twice daily at Day 1 and 1 tablet once daily afterwards. Placebo of LPV/r, 2 tablets twice daily	Occurrence of an symptomatic or asymptomatic SARS-CoV-2 infection among healthcare workers (HCWs) [Time Frame: Up to 2.5 months] An infection by SARS-CoV-2 is defined by either: a positive specific Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) on periodic systematic nasopharyngeal swab during follow-up OR	2,5 mois	Pre- recrute- ment	Prophylax ie	Non applica ble

Médicament étudié	NCT	Autre ID#	Nom de l'étude	Devis	Population	Pays	Âge	n	Intervention	Comparateur	Outcomes	Durée de l'étude	Statut	Lieu Intervention	Stade
					care settings or in geriatric long-term care facilities						a positive specific RT-PCR on a respiratory sample in case of onset of symptoms consistent with COVID-19 during follow-up OR a seroconversion to SARS-CoV-2 after randomization.				
Lopinavir/Ritonavir	NCT04328012	1581969	COVID MED	Phase 2/3	Hospitalized patient Laboratory confirmation of SARS-CoV-2 infection </= 72 hr prior to randomization	États-Unis	≥18	4000	Arm1 : lopinavir/ritonavir 400mg/200mg mg po BID X 5-14 days depending on availability Arm2 : hydroxychloroquine sulfate 400 mg BID on Day 0 200 mg BID Days 1-4, days 1-13 if available Arm3 : losartan 25 mg po QD X 5-14 days depending on availability	Placebo	NIAID COVID-19 Ordinal Severity Scale (NCOSS) [Time Frame: 60 days] difference in NCOSS scores between the different treatment groups	60 jours	Pre-recrutement	Hospitalisé	Inconnu

Tableau A-2 Études cliniques publiées

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	Limites de l'études
								Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR, RC, RA + IC 95%	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
Cao B, Wang Y, Wen D, et al. 2020 (Chine)	randomized, controlled, open-label trial	From Jan 18, 2020 to Feb 03, 2020	199	1) adult ≥18; 2) hospitalized with confirmed SARS-CoV-2 infection 3) with pneumonia confirmed by chest imaging 4) oxygen saturation (SpO2) ≤94% or ratio PAO2/FiO2 ≤ 300mmHg.	Lopinavir-ritonavir (400mg-100mg) twice daily for 14 days + standard of care	Standard care	Time to clinical improvement (defined as time from randomization to either an improvement of two points on a seven-category ordinal scale or discharge from the hospital, whichever came first) Mortality at 28 days RNA Viral loads over time (throat swabs)	16 days 19%	16 days 25%	0,09 s.o.	HR : 1,31 (0,95-1,85) Difference :- 5,8% (-17,3 à 5,7%)	Φ	No benefit was observed with lopinavir-ritonavir treatment beyond standard care.	Open label Patients in standard of care group received more vasopressors (27% vs 17%) and mechanical ventilation (19% vs 10%) than patients in lopinavir-ritonavir group Severely ill population (overall mortality in this trial was higher than the mortality reported in initial descriptive studies) previous studies have shown that throat-swab specimens have lower viral loads than nasopharyngeal samples (Zou et al. 2020) – nasopharyngeal samples could not be collected in this study
Huang 2020	essai clinique contrôlé, à répartition aléatoire	From Jan 27, 2020 to Feb 15, 2020	22	tested positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR	Chloroquine 500mg orally twice daily for 10 days	Lopinavir/ritonavir 400mg/100mg orally twice daily for 10 days	-RT-PCR negative at : Day14 Day10 Day7 -lung CT scan improvement at : Day14	100% 90% 70%	92% 75% 58%		1.09 (1-1,33) 1.20 (0,84-2) 1.20 (0.6-2.4)	↑ ↑	These results suggest that Chloroquine has slight advantage over Lopinavir/Ritonavir.	-faible nombre de patients -déséquilibres dans les caractéristiques de base des patients en défaveur du lopinavir/ritonavir

							Day10 -hospital discharge at day 14 -clinical recovery at day 10.	20% 100% 80%	8% 50% 58%		1.33(1-2) 2.4(0.1-12.3) 2(1.3-4) 1.4(0.8-2.8)	↑	The absence of a specific cure, old drugs such as Chloroquine may be repurposed to fight this novel disease and save lives worldwide.	(âge, durée des symptômes, comorbidités, sévérité des symptômes). Ces déséquilibres pourraient avoir affecté négativement l'évolution clinique des patients du groupe ayant reçu l'association lopinavir/ritonavir et donc expliquer les résultats plus favorables des patients ayant reçu la chloroquine.
Yan 2020 (Chine)	Étude rétrospective dans un hôpital de Chine	From Jan31 2020 to 09 Mar, 2020.	120	1) adult ≥18; 2) hospitalized with confirmed SARS-CoV-2 infection	Lopinavir-ritonavir (400mg-100mg) twice daily for at least 10 days + standard of care (n=78)	Standard of care (n=42)	facteurs de risque associés à une infection virale prolongée (plus de 23 jours) l'impact potentiel d'un traitement avec le lopinavir/ritonavir sur le délai jusqu'à la conversion négative du virus	l'âge avancé et le fait de ne pas recevoir le lopinavir/ritonavir sont indépendamment associés à une infection par le SARS-CoV-2 prolongée. le délai median jusqu'à la conversion négative du coronavirus est plus court chez les patients ayant reçu le lopinavir/ritonavir, par rapport à ceux ne l'ayant pas reçu (22 jours contre 28,5 jours; p=0,02). Les analyses de sous-groupes réalisées révèlent que le délai jusqu'à la conversion négative du virus est raccourci avec le lopinavir/ritonavir seulement lorsqu'administré dans les 10 jours suivant le début des symptômes. durée des hospitalisations (23 jours avec lopinavir/ritonavir contre 18,5 jours sans lopinavir/ritonavir).			↑	Earlier administration of LPV/r treatment could shorten viral shedding.	faible taille de l'échantillonnage et l'hétérogénéité des caractéristiques de la population. De surcroît, les résultats concernant la charge virale découlent d'écouillons de la gorge, lesquels présenteraient une virémie potentiellement plus faible que celle des écouillons nasopharyngés. Par ailleurs, l'association entre la réduction de la charge virale et la mortalité n'a pu être évaluée, ce qui limite la portée clinique des résultats obtenus.	
Jun C 2020: http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182592.htm (Chine)	Étude rétrospective	From Jan 20, 2020 to Feb 06, 2020	134	Confirmed COVID-19	Lopinavir-ritonavir (n=52) + interferon-α2b spray 2)No antivirals (n=48) + interferon-α2b spray	1)Arbidol (n=34) + + interferon-α2b spray 2)No antivirals (n=48) + interferon-α2b spray	Symptoms (temperature normalization) negative conversion rate of coronavirus Radiological worsening	After seven days, there was no statistically significant difference in medical outcomes between the three groups Results at 14 days to come.				This study did not find any effects of lopinavir/ritonavir and abidol on relieving symptoms or accelerating virus clearance.	Très peu d'information disponible, notamment sur les caractéristiques des patients Faible échantillonnage Non randomisé	
Deng L, Li C, Zeng Q et al.	retrospective cohort	From Jan 17, 2020, to Feb	33	1)Adults ≥18;	Lopinavir-ritonavir	Lopinavir-ritonavir	negative conversion	Day7 : 75%	Day7 : 35%	<0-05		↑	arbidol + LPV/r have an apparent	Small size (n=33) - low statistic power,


2020 (Chine)	study (single center)	13, 2020		2)nasopharyngeal specimens positive for SARS-CoV-2 tested by RT-PCR 3) pneumonia without Invasive ventilation (confirmed by chest imaging) * All patients included, regardless of the severity of the illness	(400mg-100mg every 12h) + arbidol (200mg every 8 h) for 5-21 days.		rate of coronavirus from the date of COVID-19 diagnosis (day 7, day 14) pneumonia improvement by chest CT (day7).	Day14 : 94% 69%	Day14 : 53% 29%	<0.05 <0.05		↑ ↑	favorable clinical response. Further randomized, prospective studies are still needed, and the mechanism of its antiviral effect to coronavirus remains unclear.	significant bias could possibly be existed Non randomized trial
Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. 2020 (Singapour)	Case series	From Jan 23, 2020 to Feb 03, 2020	18	Confirmed SARS-CoV-2 infection	Lopinavir-ritonavir (400mg-100mg every 12 hours) - n=5	-	Changes in clinical symptoms	For 3 of the 5 patients who received lopinavir-ritonavir, fever resolved and supplemental oxygen requirement was reduced within 3 days, whereas 2 deteriorated with progressive respiratory failure.					Clinical presentation was a respiratory tract infection with prolonged viral shedding from the nasopharynx of 7 days or longer in 15 patients (83%). Supplemental oxygen was required in 6 patients (33%), 5 of whom were treated with lopinavir-ritonavir, with variable clinical outcomes following treatment. The effectiveness of lopinavirritonavir treatment in COVID-19 needs to be examined in an outbreak randomized trial, given a lack of clear signal in this small case series.	Small case series (n=18) No comparator Descriptive analysis
Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. 2020 (Chine)	retrospective observational single-	From Jan 22, 2020 to Feb 11, 2020	10	1)admitted to hospital 2)positive results of	Lopinavir (400mg every 12 hours) + interferon α2b	-	Changes over time on eosinophil level and SARS-CoV-2 viral load in each COVID-19 patient.	Viral load of SARS-CoV-2, radiography and eosinophil					Increasing eosinophils may be an indicator of COVID-19	Small sample size (n=10) – low statistic power, significant bias could possibly be

	center study			SARS-CoV-2 RNA	atomization inhalation (5 million U twice daily) OR lopinavir only (n=1)		The temporal changes of laboratory indicators in COVID-19 patients	improved continuously in 3-14, 6-8 and 7-9 days, respectively.					improvement. The COVID-19 patients may benefit from sustained lopinavir using. More researches on a larger scale are needed to verify these points.	existed Non randomized trial
Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. 2020 (Corée)	Case report	•	1	Mild respiratory symptoms and intermittent fever in the beginning of hospitalization, and pneumonia symptoms on chest computerized tomography scan	Lopinavir-ritonavir (400mg-100mg) twice daily)	-	Changes in clinical symptoms	From the next day of lopinavir/ritonavir administration, β -coronavirus viral load started to decrease and no detectable or little coronavirus titers have been observed since then					More data need to be collected to figure out the direct effect of lopinavir/ritonavir on treatment with COVID-19.	Case report (n=1) – cannot be generalized
Han w, Quan B, Guo Y, et al. 2020 (Chine)	Case report	•	1	Nasopharyngeal swab SARS - CoV - 2 positive	Lopinavir/ritonavir (800/200 mg daily), methylprednisolone (40 mg daily), recombinant human interferon alfa - 2b (10 million IU daily), ambroxol hydrochloride (60 mg daily), moxifloxacin hydrochloride (0.4 g daily),	-	Changes in clinical symptoms	Improvement of the clinical symptoms.					The patient, who failed to respond to methylprednisolone and interferon therapy in other hospitals, received additional lopinavir and ritonavir tablets therapy in our hospital and got a quick improvement of the clinical symptoms.	Case report (n=1) – cannot be generalized

Tableau A-3 Recommandations cliniques publiées

Juridiction	Recommandation
Consensus d'experts international [Europe](SSC)	Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg, 2 comprimés BID En association avec chloroquine 500 mg BID (ou hydroxychloroquine 200 mg BID) pendant 20 jours Patients avec symptômes sévères ou dans un état critique
Belgique (Consensus de cliniciens 2020)	Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg, 2 comprimés BID pendant 14 jours Patients avec symptômes sévères
Chine (China Health Commission 2020)	Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg, 2 comprimés BID pendant un maximum de 10 jours Patients avec symptômes sévères ou dans un état critique
Italie (SIMIT 2020)	Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg, 2 comprimés BID pendant 5 à 20 jours En association avec de la chloroquine 500 mg BID (ou l'hydroxychloroquine 200 mg BID), x 20 jours Chez patients avec des symptômes respiratoires légers ET présentant des comorbidités ou âgés de plus de 70 ans et patients avec symptômes respiratoires modérés à sévères
Espagne (MSCBS)	Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg, 2 comprimés BID pendant un maximum de 14 jours Patients avec symptômes sévères ou dans un état critique
Suisse (Nikolaou 2020)	Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg, 2 comprimés BID pendant 5 jours Chez les patients âgés de plus de 75 ans, une posologie réduite à 600 mg de lopinavir peut être proposée

*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

