

# Traitement des patients atteints d'une forme modérée ou grave de maladie à coronavirus 2019 : Ligne directrice fondée sur des données probantes

Zhikang Ye MPharm, Bram Rochweg MD MSc, Ying Wang MPharm, Neill K. Adhikari MD, Srinivas Murthy MD, François Lamontagne MD, Robert A. Fowler MD, Haibo Qiu MD, Li Wei B Pharm, Ling Sang MD, Mark Loeb MD MSc, Ning Shen MD, Minhua Huang, Zhaonan Jiang, Yaseen M. Arabi MD, Luis Enrique Colunga-Lozano MD MSc, Li Jiang MD, Younsuck Koh MD, Dong Liu PhD, Fang Liu MSc, Jason Phua MRCP, Aizong Shen MSc, Tianyi Huo BSc, Bin Du MD, Suodi Zhai BSc, Gordon H. Guyatt MD MSc

■ Citation : *CMAJ* 2020. doi : 10.1503/cmaj.200648; diffusion hâtive le 29 avril 2020

Entrevue avec l'un des auteurs en baladodiffusion : <https://soundcloud.com/cmajpodcasts/200648-guide-fre>

Cette ligne directrice sera mise à jour, à l'adresse <https://app.magicapp.org/app#/guideline/EK6W0n>, à mesure que de nouvelles données seront obtenues.

C'est le 11 mars 2020 que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a officiellement déclaré l'état de pandémie relativement à la flambée de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). La propagation de la COVID-19 à l'échelle mondiale représente une importante menace pour la santé humaine.

Chez les patients atteints de COVID-19, les principaux symptômes sont la fièvre, la toux et la myalgie ou la fatigue, et parfois au début, des symptômes surtout gastro-intestinaux. Chez une minorité de patients, la maladie évolue vers une pneumonie grave et chez environ 15 % d'entre eux, elle progresse vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) critique, qui se révèle fatal dans environ 50 % des cas<sup>1-3</sup>.

Compte tenu de l'ampleur des effets négatifs de la COVID-19 sur la santé, on comprend que les personnes atteintes et les médecins sont impatients d'avoir accès à des interventions susceptibles de ralentir la progression de la maladie, de prévenir les décès et d'accélérer le rétablissement. Cette hâte a peut-être incité certains experts, organismes de réglementation et dirigeants politiques à prendre trop rapidement position face aux avantages potentiels de certains traitements, sans prendre la pleine mesure de leurs inconvénients potentiels<sup>4,5</sup>.

L'utilisation de médicaments dont l'efficacité n'a pas été démontrée pourrait miner la confiance du public, entraîner des préjudices indus, compromettre les recherches susceptibles de fournir des réponses concluantes et gaspiller des ressources au détriment d'interventions avérées bénéfiques. Des lignes directrices fondées sur des données probantes pour le traitement des patients atteints de COVID-19 sont une stratégie pour éviter la surutilisation de traitements dont la réputation est sans fondement.

### POINTS CLÉS

- Les données disponibles concernant le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) sont indirectes (tirées d'études sur la grippe, le syndrome respiratoire aigu sévère et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient) ou proviennent d'études d'observation et d'essais randomisés et contrôlés sur des patients atteints de COVID-19 ayant des échantillons de petite taille et une rigueur limitée, ce qui permet de ne formuler que des recommandations faibles.
- Étant donné les effets indésirables inévitables des interventions, le groupe de travail pour la ligne directrice (qui incluait 2 patients partenaires) a déduit que la plupart des patients informés refuseraient le traitement uniquement en présence de données de très faible qualité quant à ses bénéfices et, donc, l'incertitude à leur endroit est considérable.
- Le groupe de travail n'a formulé qu'une seule recommandation faible en faveur d'un traitement : l'utilisation de corticostéroïdes chez les patients atteints d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRAS), sur la base de données indirectes.
- Le groupe de travail a formulé des recommandations faibles à l'encontre des corticostéroïdes chez les patients indemnes de SDRA, à l'encontre de l'utilisation de plasma de convalescent et à l'encontre de plusieurs antiviraux qui avaient été évoqués comme traitements potentiels pour la COVID-19.
- Il faut de toute urgence procéder à des essais randomisés rigoureux pour établir les bénéfices et les risques associés aux interventions proposées.

Nous avons donc rédigé une ligne directrice fondée sur des données probantes axée sur les patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID-19 et, en ce qui concerne

l'utilisation des corticostéroïdes, sur les patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le processus de rédaction de notre ligne directrice est conforme aux normes qui régissent la préparation de lignes directrices dignes de confiance<sup>6</sup>, dont l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), largement utilisée pour mesurer la qualité des données et classer la force des recommandations<sup>7</sup>. Compte tenu du manque anticipé de données provenant d'études ayant inscrit des patients atteints de COVID-19, les recommandations s'articulent autour de données pertinentes, directes et indirectes.

## Portée

Les professionnels de la santé représentent l'auditoire cible de cette ligne directrice qui inclut 3 catégories d'interventions : corticothérapie, plasma de convalescent et antiviraux. Nous discutons du recours à ces 3 interventions pour les cas modérés ou graves de la COVID-19 et, en ce qui concerne les corticostéroïdes, pour les cas de SDRA, puisque les bénéfices attendus peuvent différer d'un groupe à l'autre. Par exemple, le taux de mortalité associé à la forme modérée de la COVID-19 se situerait à 1/1000 contre 100/1000 pour les cas graves, d'où un potentiel d'amélioration largement plus vaste pour la forme grave de la COVID-19<sup>1</sup>.

Notre définition de pneumonie grave due à la COVID-19 est celle de l'OMS : fièvre ou infection respiratoire présumée, plus 1 des éléments suivants : fréquence respiratoire > 30 respirations/min., grave détresse respiratoire, ou saturation en oxygène du sang artériel (SpO<sub>2</sub>) mesuré par oxymètre de pouls ≤ 93 % à l'air ambiant<sup>8</sup>. Pour l'OMS, l'atteinte « grave » concerne les patients hospitalisés pour pneumonie soignés dans des services de médecine et dont la maladie n'est pas critique. Les meilleures données probantes suggèrent que la maladie d'environ 85 % de ces patients ne progressera pas vers un état critique comme le SDRA<sup>1</sup>.

Comme nous prévoyons que les médecins seront peu enclins à envisager l'utilisation du plasma de convalescent chez les patients atteints de la forme modérée de la COVID-19, pour cette intervention, nous avons tenu compte uniquement des cas graves de COVID-19. De même, les médecins risquent peu d'envisager la corticothérapie dans les cas modérés; à cet égard, nous avons donc centré notre attention sur les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 et de SDRA.

## Recommandations

L'encadré no 1 résume les recommandations. Nous avons formulé une recommandation faible en faveur d'un traitement (corticothérapie dans les cas graves de COVID-19 avec SDRA) et des recommandations faibles contre l'utilisation des autres traitements analysés dans cette ligne directrice.

### Corticostéroïdes

*Nous suggérons d'utiliser la corticothérapie chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 et de SDRA (recommandation faible).*

### Encadré no 1 : Sommaire des recommandations

*Nous suggérons d'utiliser la corticothérapie chez les patients atteints de la forme grave de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (recommandation faible).*

- L'agent, la dose et la durée de la corticothérapie ont varié dans les essais randomisés et contrôlés (ERC) pertinents. La méthylprednisolone à 40 mg par voie IV pendant 10 jours représente 1 schéma envisageable et utilisé par les intensivistes de notre groupe de travail.

*Nous suggérons de ne pas utiliser la corticothérapie chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 en l'absence de SDRA (recommandation faible).*

- Si les médecins choisissent d'utiliser des corticostéroïdes chez des patients qui ne présentent pas de SDRA, l'utilisation de doses plus faibles pendant moins longtemps pourrait réduire le risque de toxicité.

*Nous suggérons de ne pas utiliser le plasma de convalescent chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 (recommandation faible).*

*Nous suggérons de ne pas utiliser la ribavirine, l'umifénovir, le favipiravir, le lopinavir-ritonavir, l'hydroxychloroquine, l'interféron-α et l'interféron-β chez les patients atteints de la forme modérée de la COVID-19 (recommandation faible).*

*Nous suggérons de ne pas utiliser la ribavirine, l'umifénovir, le favipiravir, le lopinavir-ritonavir, l'hydroxychloroquine, l'interféron-α et l'interféron-β chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 (recommandation faible).*

*Commentaire : L'agent, la dose et la durée de la corticothérapie ont varié dans les essais randomisés et contrôlés (ERC) pertinents. La méthylprednisolone à 40 mg par voie IV pendant 10 jours représente 1 schéma envisageable et utilisé par les intensivistes de notre groupe de travail.*

### Données directes

Dans 1 étude d'observation<sup>3</sup> sur des patients atteints de la forme grave de la COVID-19 et de SDRA, l'administration de méthylprednisolone a réduit le risque de décès (risque relatif [RR] ajusté 0,41, intervalle de confiance [IC] de 95 % 0,20 à 0,83; données de très faible qualité) (annexe 1, accessible en anglais ici : [www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1](http://www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1))<sup>9</sup>.

### Données indirectes

L'argument biologique qui sous-tend l'administration des corticostéroïdes pour diverses affections menant au SDRA — y compris les infections virales, bactériennes et les affections non infectieuses — est leur effet sur la cascade inflammatoire, l'alvéolite qui en résulte et qui entraîne la détresse respiratoire. Selon les données de 7 ERC regroupant 851 patients atteints de SDRA, les corticostéroïdes donnent lieu à une réduction de la mortalité qui, appliquée aux patients atteints de COVID-19, correspondrait à une baisse des décès de 17,3 % (IC de 95 % -27,8 % à -4,3 %; données de faible qualité) (annexe 1)<sup>9</sup>.

Les corticostéroïdes peuvent abrégé de plus de 4 jours la durée de la ventilation artificielle (données de faible qualité),

mais l'incertitude est très grande quant à leur effet sur la durée du séjour aux soins intensifs (SI) et à l'hôpital (annexe 1)<sup>9</sup>.

Les corticostéroïdes peuvent accroître de 8,1 % les complications hyperglycémiques graves (données de faible qualité), pourraient avoir un effet minime, voire nul sur les saignements gastro-intestinaux et la faiblesse neuromusculaire (données de faible qualité), et un effet minime, voire nul sur la surinfection (données de qualité modérée) (annexe 1)<sup>9</sup>.

#### Raison d'être

L'utilisation des corticostéroïdes chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 et de SDRA pourrait réduire substantiellement la mortalité, un paramètre crucial. Une corticothérapie brève comporte peu d'effets négatifs. Selon nos déductions quant aux valeurs et préférences des patients, nous avons formulé une recommandation faible en faveur des corticostéroïdes.

*Nous suggérons de ne pas utiliser la corticothérapie chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 en l'absence de SDRA (recommandation faible).*

*Commentaire : Si les médecins choisissent d'utiliser des corticostéroïdes chez des patients qui ne présentent pas de SDRA, l'utilisation de doses plus faibles pendant moins longtemps pourrait réduire le risque de toxicité.*

#### Données directes

Des données de très faible qualité tirées de 2 études de cohorte<sup>10,11</sup> regroupant 331 patients atteints de la forme grave de la COVID-19 ont soulevé la possibilité que comparativement à leur absence, le recours aux corticostéroïdes puisse accroître la mortalité (RR 2,30, IC de 95 % 1,00 à 5,29); 1 de ces études<sup>11</sup> est une prépublication (annexe 1)<sup>9</sup>.

#### Données indirectes

Les données de très faible qualité tirées de 2 études d'observation<sup>12,13</sup> regroupant 6129 patients atteints de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) soulèvent la possibilité que les corticostéroïdes puissent réduire la mortalité. Des données concernant 290 patients atteints du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO) dans 1 étude d'observation<sup>14</sup> vont dans le même sens, mais encore une fois, les données sont de très faible qualité. Les données concernant le SRAS et le SRMO fournissent des preuves de très faible qualité selon lesquelles les corticostéroïdes pourraient retarder la clairance de l'acide ribonucléique (ARN) du coronavirus (annexe 1)<sup>9</sup>. Il faudra procéder à des ERC pour analyser les effets des corticostéroïdes sur la pneumonie virale (indépendamment du SDRA).

Des données de très faible qualité tirées de 11 études d'observation regroupant 8530 patients atteints de grippe soulèvent la possibilité que les corticostéroïdes puissent accroître la mortalité. Il demeure possible que les corticostéroïdes augmentent la surinfection et le recours à la ventilation artificielle (données de très faible qualité) (annexe 1)<sup>9</sup>.

Des données de très faible qualité provenant 13 ERC regroupant 2034 patients atteints de pneumonie extrahospitalière

soulèvent la possibilité que les corticostéroïdes puissent réduire la mortalité. Les corticostéroïdes pourraient abaisser de 10,4 % (IC de 95 % -13,8 % à -4,3 %; données de faible qualité) le recours à la ventilation artificielle, tandis que des données de très faible qualité soulèvent la possibilité d'un abrègement du séjour aux soins intensifs, du séjour hospitalier et de la durée de la ventilation artificielle. Les corticostéroïdes augmentent probablement les complications hyperglycémiques graves de 5,7 % (0,18 % à 15,3 %; données de faible qualité) et pourraient augmenter les complications neuropsychiatriques et les surinfections (données de faible qualité). Les corticostéroïdes exerceraient un effet minime, voire nul sur les saignements gastro-intestinaux (données de faible qualité) (annexe 1)<sup>9</sup>.

#### Raison d'être

Chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 hors des soins intensifs, les bénéfices des corticostéroïdes sont moins prononcés que dans les cas de SDRA. Les données indirectes concernant la mortalité étaient de très faible qualité et variaient selon qu'il s'agissait de SRAS, de SRMO, de grippe ou de pneumonie extrahospitalière. Des données de qualité faible suggèrent que les corticothérapies brèves causent un préjudice modeste. Dans ce contexte, si les bénéfices sont très incertains, nos déductions quant aux valeurs et aux préférences des patients nous inclinent à formuler une recommandation faible contre le recours aux corticostéroïdes dans les cas graves de la COVID-19 sans SDRA.

#### Plasma de convalescent

*Nous suggérons de ne pas utiliser le plasma de convalescent chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 (recommandation faible).*

#### Données indirectes

Des données de très faible qualité provenant de 1 étude d'observation<sup>15</sup> regroupant 40 patients atteints de SRAS soulèvent la possibilité que le plasma de convalescent puisse réduire la mortalité (annexe 2, accessible en anglais ici : [www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1](http://www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1))<sup>16</sup>.

Quatre ERC<sup>17-20</sup> incluant 572 patients atteints de grippe ont généré des données de très faible qualité selon lesquelles le plasma de convalescent aurait un effet minime, voire nul sur la mortalité, pourrait légèrement accélérer le rétablissement et abrèger le séjour hospitalier et la durée de la ventilation artificielle. L'utilisation de plasma de convalescent pourrait entraîner une différence minime voire nulle du taux de complications graves (-1,2 %, IC de 95 % -3,5 % à 2,3 %; données de faible qualité) (annexe 2)<sup>16</sup>.

#### Raison d'être

Des données de très faible qualité soulèvent la possibilité que le plasma de convalescent puisse être sécuritaire et agir favorablement sur certains paramètres importants. Étant donné les ressources qu'il faut mobiliser pour préparer et administrer le plasma de convalescent, les données que nous avons sont insuffisantes pour en appuyer l'utilisation.

## Antiviraux

*Nous suggérons de ne pas utiliser la ribavirine, l'umifénovir (Arbidol), le favipiravir, le lopinavir-ritonavir, l'hydroxychloroquine, l'interféron- $\alpha$  et l'interféron- $\beta$  chez les patients atteints de la forme modérée de la COVID-19 (recommandation faible).*

Étant donné que la probabilité de décès des suites de la COVID-19 chez les patients dont la maladie est dans sa forme modérée est extrêmement faible (de l'ordre de 1/1000), nous sommes très confiants que les antiviraux exerceront un effet minime, voire nul sur la mortalité chez ces patients<sup>1</sup>.

Un ERC<sup>21</sup> sur l'umifénovir et le lopinavir-ritonavir a fait état d'autres paramètres pertinents chez des patients atteints de la forme modérée de la COVID-19, y compris toux, fièvre et aggravation de la maladie, mais l'ERC n'incluait en tout que 23 patients traités par umifénovir et 28 patients traités par lopinavir-ritonavir; par conséquent, les intervalles de confiance étaient si larges que les données se révèlent non concluantes (annexe 3, accessible en anglais ici : [www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1](http://www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1))<sup>22</sup>. Une étude d'observation<sup>23</sup> sur 120 patients atteints de COVID-19 de gravité variable fournit des données de très faible qualité selon lesquelles le lopinavir-ritonavir pourrait accroître la clairance virale au jour 23 (annexe 3)<sup>22</sup>.

En ce qui concerne l'interféron- $\alpha$ , une étude d'observation<sup>24</sup> chez 70 patients atteints de COVID-19 de gravité variable fournit des données de très faible qualité selon lesquelles l'ajout d'interféron- $\alpha$  à l'umifénovir pourrait ne pas affecter le temps requis pour la clairance virale ni la durée du séjour hospitalier par rapport à l'umifénovir seul. On ne dispose d'aucune donnée publiée quant à un effet positif ou négatif de l'interféron- $\beta$  ou de la ribavirine chez les patients atteints de la forme modérée de la COVID-19.

En ce qui concerne le favipiravir, un ERC<sup>25</sup> sur 236 patients atteints de COVID-19 de gravité variable a suggéré, en comparaison avec l'umifénovir, une incidence potentiellement plus élevée de rétablissement au jour 7, mais en raison d'un risque de biais, d'imprécisions et du caractère indirect des données, ces dernières ne se sont révélées que de très faible qualité (annexe 3)<sup>22</sup>. Une étude d'observation<sup>26</sup> sur 80 patients atteints de la forme modérée de la COVID-19 fournit des données de très faible qualité selon lesquelles le favipiravir pourrait accroître la clairance virale au jour 7 par rapport au lopinavir-ritonavir. Les paramètres concernant l'amélioration des symptômes chez les patients atteints de la forme modérée de la maladie traités avec d'autres agents ne sont pas disponibles.

En ce qui concerne les préjudices, les études sur l'interféron- $\alpha$  n'ont pas porté sur ses effets symptomatiques. Des études d'observation ont suggéré des augmentations substantielles de l'anémie (26%) et de la bradycardie (15%) avec la ribavirine, mais on ignore si les patients ont manifesté des symptômes<sup>27</sup>. Des données sur les effets indésirables sont de très faible qualité pour l'umifénovir, et de faible qualité pour le favipiravir (annexe 3)<sup>22</sup>. Un ERC<sup>28</sup> sur le lopinavir-ritonavir fournit des données de qualité modérée concernant l'augmentation de la diarrhée (6%), des nausées (9,5%) et des vomissements (6,3%) causée par cette association de médicaments.

Les données concernant l'hydroxychloroquine proviennent de 3 ERC<sup>29-31</sup> regroupant 240 patients atteints de la forme modérée de

la COVID-19. Étant donné un important risque de biais (sans insu), d'imprécisions (intervalle de confiance élargi) et le caractère indirect des données (groupes sous intervention et témoins incluant d'autres médicaments, ce qui limite les inférences quant à l'effet de l'hydroxychloroquine), ces études ont fourni des données de très faible qualité quant aux effets possibles suivants : effet minime, voire nul sur la clairance virale, légère réduction de la durée de la fièvre, progression minime, voire nulle de la forme modérée de la maladie à sa forme grave, et effet minime, voire nul sur le rétablissement au jour 7 (annexe 3)<sup>22</sup>. L'hydroxychloroquine peut causer de la diarrhée chez environ 10% des patients (données de faible qualité). Des données de très faible qualité suggèrent des augmentations possibles de céphalées, érythème cutané, nausées et vomissements et vision trouble (annexe 3)<sup>22</sup>.

### Raison d'être

En raison de l'incidence très faible de décès, les antiviraux ne peuvent pas donner lieu à des réductions importantes de la mortalité chez les patients atteints de la forme modérée de la maladie. Nous ne disposons d'aucune donnée concluante quant à un effet bénéfique sur les symptômes, quel que soit le médicament, tandis que des données confirment des préjudices non négligeables associés à la ribavirine et au lopinavir-ritonavir et une forte incertitude en ce qui concerne les effets indésirables d'autres médicaments. Il faudra étudier ces agents dans le cadre d'ERC.

Jusqu'ici, pour tous les médicaments, le groupe de travail est arrivé à un consensus. Dans le cas de l'hydroxychloroquine, rien ne suggère un avantage chez les patients atteints de la forme modérée de la COVID-19; on constate par contre des augmentations possibles de l'érythème, des nausées et des vomissements. Quinze membres du groupe de travail ont voté en faveur d'une recommandation faible de ne pas utiliser le médicament, 3 ont voté pour l'abstention de toute recommandation et 7 membres n'ont pas voté en raison d'intérêts concurrents d'ordre intellectuel.

*Nous suggérons de ne pas utiliser la ribavirine, l'umifénovir, le favipiravir, le lopinavir-ritonavir, l'hydroxychloroquine, l'interféron- $\alpha$  et l'interféron- $\beta$  chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 (recommandation faible).*

### Données indirectes

Des études d'observation<sup>12,32-34</sup> sur la ribavirine et l'interféron pour des maladies à coronavirus autres que la COVID-19 (SRAS et SRMO) fournissent des estimations ponctuelles suggérant des réductions de la mortalité, mais les intervalles de confiance sont très larges et incluent des augmentations de la mortalité; dans l'ensemble, les données sont de très faible qualité (annexe 3)<sup>22</sup>. Comme le mentionnait la section précédente, une étude d'observation<sup>27</sup> suggère des cas fréquents d'anémie et de bradycardie chez les patients sous ribavirine, mais l'effet sur l'expérience des patients demeure incertain.

### Données directes

Nous ne disposons d'aucune donnée directe sur la ribavirine ou l'interféron- $\beta$  dans la forme grave de la COVID-19. Pour l'interféron- $\alpha$ , comme le mentionnait la section précédente,

une étude d'observation<sup>24</sup> a fourni des données de très faible qualité selon lesquelles le médicament exerce un effet minime, voire nul sur le temps requis pour la clairance virale ou la durée du séjour hospitalier.

Pour l'umifénovir, le seul ERC<sup>21</sup> a inscrit 23 patients atteints de la forme modérée de la COVID-19, ce qui laisse, pour tous les paramètres, (et en plus du caractère indirect des données provenant de patients atteints de la forme modérée de la maladie) des intervalles de confiance si larges qu'ils sont non concluants (annexe 3)<sup>22</sup>. Une étude d'observation<sup>35</sup> sur 504 patients atteints de COVID-19 de gravité variable fournit des données de très faible qualité selon lesquelles l'umifénovir pourrait réduire la mortalité.

Pour le favipiravir, nous avons mentionné à la section précédente les données de très faible qualité quant à une clairance virale accrue par rapport au lopinavir-ritonavir (annexe 3). Un ERC<sup>36</sup> sur le lopinavir-ritonavir chez 386 patients atteints de grippe suggère que le médicament pourrait ne pas causer la diarrhée (les résultats de cet ERC n'ont pas encore été publiés).

Les données tirées de 1 ERC<sup>28</sup> regroupant 199 patients atteints de la forme grave de la COVID-19 suggèrent que le lopinavir-ritonavir puisse réduire la mortalité de 2,4 % (IC de 95 % -5,7 % à 3,1 %), abrégé la durée du séjour aux soins intensifs de 5 jours (IC de 95 % -9 à 0), et la durée du séjour hospitalier de 1 jour (IC de 95 % -2 à 0), mais étant donné les intervalles de confiance de 95 %, les résultats incluent la possibilité d'une absence d'effet (toutes données de faible qualité, pour imprécisions et risque de biais). Nous avons trouvé des données de qualité modérée sur des augmentations de la diarrhée (6 %), des nausées (9,5 %) et des vomissements (6,3 %) avec le lopinavir-ritonavir (annexe 3)<sup>22</sup>. Comme le mentionnait la section précédente, 1 étude d'observation<sup>23</sup> sur 120 patients atteints de COVID-19 de gravité variable fournit des données de très faible qualité selon lesquelles le lopinavir-ritonavir pourrait accroître la clairance virale au jour 23 (annexe 3)<sup>22</sup>. Des données de très faible qualité tirées de 2 études d'observation regroupant 181 patients atteints de la forme grave de la COVID-19 et 255 patients atteints de la maladie à divers degrés (prépublication)<sup>37,38</sup> ont soulevé la possibilité que l'hydroxychloroquine puisse augmenter la mortalité et le recours à la ventilation artificielle (annexe 3)<sup>22</sup>.

### Raison d'être

Des données de très faible qualité ont soulevé la possibilité que la ribavirine, l'umifénovir, le favipiravir, l'interféron- $\alpha$  et l'interféron- $\beta$  puissent avoir un effet bénéfique minime, voire nul sur la mortalité chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19. Nous sommes également très incertains quant à l'innocuité de ces médicaments chez les patients gravement atteints de la maladie.

Le groupe de travail est arrivé à un consensus pour toutes les recommandations concernant les antiviraux mentionnés jusqu'ici. Comme on le décrivait plus haut, toutefois, pour le lopinavir-ritonavir, même si 1 ERC<sup>28</sup> a suggéré que cette association puisse réduire la mortalité, l'IC à 95 % (-5,7 % à 3,1 %) incluait une augmentation de 3,1 % de la mortalité, et en raison du protocole à étiquetage en clair, l'étude était exposée à un risque élevé de biais. De même, l'IC de 95 % en ce qui concerne les estimations de l'abrégement du séjour aux soins intensifs et à l'hôpital n'incluait

aucun effet, et les données étaient globalement de faible qualité. Compte tenu de l'incertitude et des augmentations probables de la diarrhée (meilleure estimation 6 %), des nausées (9,0 %) et des vomissements (6,4 %), le groupe de travail a formulé une recommandation faible contre l'utilisation du lopinavir-ritonavir. En terminant, 14 membres du groupe de travail ont voté pour recommander de ne pas utiliser l'association médicamenteuse, et 6 étaient en faveur; 5 membres n'ont pas voté en raison d'intérêts intellectuels concurrents.

Chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19, 2 études d'observation<sup>37,38</sup> ont soulevé la possibilité que l'hydroxychloroquine puisse accroître la mortalité et la nécessité de la ventilation artificielle. Au bout du compte, 15 membres du groupe de travail ont voté pour une recommandation faible contre l'utilisation du médicament, 3 ont voté pour l'absence de recommandation et 7 n'ont pas voté en raison d'intérêts intellectuels concurrents.

## Méthodologie

### Composition du groupe et processus

Le comité directeur pour la ligne directrice comprenait 5 membres : le président (G.G.), le responsable du projet (Z.Y.), un investigateur et expert clinique sur la COVID-19 (B.D.), un investigateur pharmacien en milieu universitaire (S.Z.) et un urgentologue et méthodologiste (B.R.). Les tâches principales du comité directeur incluaient : définir la portée de la ligne directrice, proposer les questions cliniques spécifiques abordées par la ligne directrice, choisir les membres du groupe de travail, incluant la vérification des intérêts concurrents, établir les règles pour l'atteinte d'un consensus ou pour le vote, superviser la réalisation de toutes les revues systématiques afférentes, la confection des tableaux sommaires des observations et le respect des échéances, et proposer les valeurs et préférences initiales appuyées ultérieurement par le groupe de travail en vue de cette ligne directrice.

Le groupe de travail pour la ligne directrice comprenait 26 membres de 6 pays (Chine, Canada, Corée du Sud, Arabie Saoudite, Singapour, Mexique) et incluait 6 intensivistes, 5 pharmaciens, 3 pneumologues, 1 infectiologue, 1 infirmière, 2 patients partenaires rétablis après une COVID-19 (une de forme modérée, l'autre grave), de même que 8 méthodologistes, qui sont tous cliniciens (l'annexe 4, accessible en anglais ici : [www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1](http://www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1), contient la liste complète des membres du groupe de travail pour la ligne directrice).

Le groupe de travail pour la ligne directrice s'est rencontré à 3 reprises par vidéoconférence (le 28 février, le 23 mars et le 24 mars 2020). Avant la première réunion et entre la première et la deuxième, le comité directeur s'est aussi réuni pour discuter des enjeux de portée, de population et d'approches pour résumer des données indirectes, la planification des revues systématiques et la rédaction des recommandations.

Après ces réunions, le groupe de travail a continué de correspondre par courriel; il a entre autres passé en revue la version révisée du tableau sommaire des observations sur l'hydroxychloroquine après la publication de nouvelles données en avril 2020 et a procédé à un nouveau vote sur la recommandation afférente le 25 avril 2020.

## Sélection des questions prioritaires

Lors de sa première réunion, le groupe de travail pour la ligne directrice a dressé la liste des questions qu'elle devait aborder en choisissant les plus préoccupantes pour les médecins qui soignent des patients atteints de la forme modérée ou grave de la COVID-19. La section ci-haut mentionnée intitulée « Portée » résume les populations et les interventions auxquelles le groupe de travail a choisi de s'attarder. Le groupe de travail a conseillé les équipes chargées des revues systématiques au sujet des paramètres d'intérêt à prioriser.

## Sommaire des données

Conformément aux méthodes recommandées<sup>39</sup> et en suivant les indications et commentaires du comité directeur et du groupe de travail pour la ligne directrice, un groupe distinct a été chargé de réaliser 3 revues systématiques des données afférentes à nos questions<sup>9,16,22</sup>. Les rapports de ces 3 revues systématiques (corticostéroïdes, antiviraux et plasma de convalescent) sont notamment le fruit d'interrogations des bases de données MEDLINE, Embase, PubMed, du registre central Cochrane des essais cliniques et de medRxiv effectuées en mars 2020 sans restriction quant à la langue de publication. Les revues systématiques renferment d'autres détails au sujet des interrogations<sup>9,16,22</sup>. Nous avons inclus les ERC, les études de cohorte et les études cas-témoins et exclu les études qui ne portaient que sur un seul groupe. Nous avons aussi mis à jour les données directes à propos de la COVID-19 jusqu'au 25 avril 2020.

Pour évaluer le risque de biais des ERC, nous avons utilisé une version modifiée de l'outil d'évaluation du risque de biais Cochrane 1.0<sup>40</sup>. Pour évaluer le risque de biais des études de cohorte et des études cas-témoins, nous avons utilisé des instruments mis au point par le groupe de recherche CLARITY (*Clinical Advances Through Research and Information Translation*) de l'Université McMaster, à Hamilton, en Ontario<sup>41,42</sup>.

À l'aide de l'approche GRADE, la qualité des corpus de preuves recueillis a été jugée élevée, modérée, faible ou très faible. Les données tirées d'essais randomisés et contrôlés étaient jugées de qualité élevée et les données d'études d'observation de qualité faible<sup>43</sup>. Les enjeux entourant le risque de biais<sup>44</sup>, les imprécisions<sup>45</sup>, les résultats contradictoires<sup>46</sup>, le caractère indirect<sup>47</sup> et les biais de publication<sup>48</sup> pouvaient entraîner une baisse de la cote de qualité de l'étude. La présence d'une association de grande ampleur ou d'un gradient dose-réponse pouvait faire augmenter la cote d'une étude d'observation<sup>49</sup>.

Nous avons résumé les données dans des tableaux sommaires des observations GRADE présentant les effets relatifs et absolus. Nous avons obtenu les effets absolus en appliquant des estimations des effets relatifs, parfois de populations indemnes de COVID-19, aux risques de base de populations atteintes de COVID-19. Dans ce document, nous ne présentons que les effets absolus étant donné leur importance pour les patients.

Comme nous avons prévu le manque de données directes provenant d'études sur des patients atteints de COVID-19, nous avons résumé les données indirectes connexes provenant de patients atteints de SRAS, SRMO, SDRA, grippe, pneumonie extrahospitalière et, pour les effets indésirables du plasma de

convalescent, de maladie à virus Ebola. À l'aide de l'approche GRADE, pour les paramètres d'efficacité provenant de patients atteints de SRAS ou de SRMO, nous avons abaissé la cote des données d'une catégorie en raison de leur caractère indirect; pour ce qui est des paramètres d'efficacité concernant le SDRA, la grippe, la pneumonie extrahospitalière et autres maladies infectieuses virales aiguës, nous avons abaissé la cote de qualité des données de 2 catégories pour tenir compte de leur caractère très indirect. Pour le groupe de travail, les données sur les effets indésirables étaient moins indirectes que les données sur l'efficacité et ont donc diminué la cote de qualité de ces données d'une seule catégorie ou, dans certains cas, ne l'ont pas diminuée du tout pour leur caractère indirect.

## Valeurs et préférences

Selon l'expérience des membres du groupe de travail avec les patients et les commentaires des 2 patients partenaires et compte tenu du peu de données disponibles, le groupe de travail a adopté les positions suivantes quant aux valeurs et aux préférences utilisées pour éclairer les recommandations. Premièrement, en présence d'un préjudice modeste et de données de faible qualité quant à une différence légère, mais importante concernant un paramètre pertinent pour les patients (p. ex., la mortalité), la plupart des patients choisiraient de recevoir l'intervention. C'est-à-dire que la plupart des patients accorderaient une valeur plus grande à un avantage incertain, léger, mais important, qu'à l'évitement de préjudices modestes. Deuxièmement, lorsque des données de faible qualité suggèrent un bienfait léger, voire nul, ou lorsqu'on ne dispose que de données de très faible qualité et que les effets sont par conséquent très incertains, la plupart des patients refuseraient l'intervention.

## Rédaction des recommandations

Le groupe de travail pour la ligne directrice a rédigé les recommandations lors de ses deuxième et troisième réunions et, comme nous l'avons mentionné précédemment, dans le cas de l'hydroxychloroquine, lors d'un échange subséquent de courriels. Le groupe de travail avait accès aux tableaux sommaires des observations avant les réunions et le président les passait en revue au cours des réunions. Les recommandations ont été formulées au cours des réunions après l'examen des données, en tenant compte de l'ampleur des bénéfices et des préjudices, de la qualité des données et des valeurs et préférences sous-jacentes, et selon le cas, une attention était portée au coût des ressources mobilisées (encadré no 2).

Le but des discussions du groupe de travail était d'abord d'arriver à un consensus, qui a été atteint pour la plupart des recommandations. Lorsque le groupe de travail n'arrivait pas à un consensus, on optait pour un vote formel qui nécessitait l'appui à 70 % d'une option pour en faire la recommandation. Si le seuil de 70 % n'était pas atteint, notre processus consistait à déclarer que le groupe de travail n'avait pas tranché, ne formulait pas de recommandations, et présentait plutôt le résultat du vote avec les commentaires afférents. Le président a tenté d'orienter le groupe de travail vers un consensus sans prendre position, et n'a pas participé au vote.

### Encadré no 2 : Classification des recommandations

Le groupe de travail pour les lignes directrices a utilisé l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)<sup>7</sup> pour éclairer les recommandations. Il a déterminé la force des recommandations après avoir soupesé les résultats souhaités et les conséquences indésirables, et en tenant compte des valeurs et préférences des patients, du degré de confiance à l'endroit des estimations de l'effet, de son incertitude ou de sa variabilité, de même que des ressources mobilisées.

#### Recommandations fortes

Le groupe de travail n'a formulé aucune recommandation forte.

#### Recommandations faibles

Le groupe de travail a formulé exclusivement des recommandations faibles, fondées sur des données de faible ou de très faible qualité, sur ses déductions quant aux valeurs et préférences des patients et, à titre secondaire, sur les ressources mobilisées pour des interventions non fondées.

### Gestion des intérêts concurrents

Pour la gestion des intérêts concurrents, nous avons adhéré aux principes du Guidelines International Network<sup>50</sup>. Nous avons recueilli les divulgations d'intérêts concurrents directs (financiers) et indirects (intellectuels) de tous les participants dès le début du processus de préparation de la ligne directrice et avant sa publication. Nous avons exclu du groupe de travail les individus qui avaient des intérêts concurrents financiers personnels. Les candidats retenus ont tous rempli un formulaire de déclaration des intérêts concurrents dont les membres du comité directeur ont pris connaissance avant de rendre leurs décisions finales quant aux dits conflits, au cas par cas (annexe 5, accessible en anglais ici : [www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1](http://www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200648/-/DC1)). Les membres qui se trouvaient en situation de conflits d'intérêts intellectuels, incluant des travaux en cours sur les traitements abordés dans la présente ligne directrice, ont été autorisés à participer aux discussions sur les recommandations concernées, mais non aux prises de décision à leur sujet.

**Tableau 1 (partie 1 de 2) : Recommandations internationales pour le traitement de la COVID-19**

Intervention	Ligne directrice de l'IDSA (le 21 avril 2020) <sup>51</sup>	Ligne directrice de la SSC (le 23 mars 2020) <sup>52</sup>	Recommandations provisoires de l'OMS (le 13 mars 2020) <sup>8</sup>	Ligne directrice de l'ANZICS (version 1, le 16 mars 2020) <sup>53</sup>	Ligne directrice du NICE (le 3 avril 2020) <sup>54</sup>	La présente ligne directrice
<b>Corticostéroïdes*</b>	Chez les patients hospitalisés pour pneumonie due à la COVID-19, la ligne directrice de l'IDSA suggère de ne pas utiliser de corticostéroïdes (recommandation conditionnelle, données de très faible certitude).	Chez les adultes sous ventilation artificielle atteints de la COVID-19 et d'insuffisance respiratoire (sans SDRA), la SSC suggère de ne pas utiliser d'emblée les corticostéroïdes systémiques (recommandation faible).	L'OMS recommande provisoirement de ne pas administrer d'emblée les corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la pneumonie virale en dehors des essais cliniques.	La ligne directrice de l'ANZICS ne recommande pas les corticostéroïdes de routine pour l'insuffisance respiratoire aiguë liée à la COVID-19. Certains patients présenteront d'autres indications cliniques appropriées pour le recours aux corticostéroïdes, comme le choc septique.	La ligne directrice de NICE ne recommande pas d'offrir d'emblée les corticostéroïdes à moins de maladies pour lesquelles ils sont indiqués, comme l'asthme ou la maladie pulmonaire obstructive chronique.	Nous suggérons l'utilisation des corticostéroïdes chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 et du SDRA (recommandation faible).
	Chez les patients hospitalisés pour SDRA dû à la COVID-19, la ligne directrice de l'IDSA recommande le recours aux corticostéroïdes dans le contexte d'un essai clinique (connaissances à parfaire).	Chez les adultes sous ventilation artificielle atteints de COVID-19 et de SDRA, la ligne directrice de la SSC suggère l'utilisation de corticostéroïdes systémiques, plutôt que sa non-utilisation (recommandation faible).				Nous suggérons de ne pas utiliser des corticostéroïdes chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 qui ne présentent pas de SDRA (recommandation faible).
<b>Plasma de convalescent*</b>	Chez les patients hospitalisés pour COVID-19, la ligne directrice de l'IDSA recommande le plasma de convalescent dans le contexte d'un essai clinique (connaissances à parfaire).	Chez les adultes atteints de la forme critique de la COVID-19, la ligne directrice de la SSC ne suggère pas d'utiliser d'emblée le plasma de convalescent (recommandation faible).	NR	NR	NR	Nous suggérons de ne pas utiliser le plasma de convalescent chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 (recommandation faible).

Tableau 1 (partie 2 de 2) : Recommandations internationales pour le traitement de la COVID-19

Intervention	Ligne directrice de l'IDSA (le 21 avril 2020) <sup>51</sup>	Ligne directrice de la SSC (le 23 mars 2020) <sup>52</sup>	Recommandations provisoires de l'OMS (Le 13 mars 2020) <sup>5</sup>	Ligne directrice de l'ANZICS (version 1, le 16 mars 2020) <sup>53</sup>	Ligne directrice de NICE (le 3 avril 2020) <sup>54</sup>	La présente ligne directrice
<b>Antiviraux</b>						
Umifénovir	NR	NR	NR	NR	NR	Nous suggérons de ne pas utiliser l'umifénovir chez les patients qui ont une forme modérée ou grave de la COVID-19 (recommandation faible).
Favipiravir	NR	NR	NR	NR	NR	Nous suggérons de ne pas utiliser le favipiravir chez les patients qui ont une forme modérée ou grave de la COVID-19 (recommandation faible).
Hydroxychloroquine	Chez les patients hospitalisés pour COVID-19, la ligne directrice de l'IDSA recommande l'hydroxychloroquine dans le contexte d'un essai clinique (connaissances à parfaire).	Données insuffisantes pour faire une recommandation.	NR	NR	NR	Nous suggérons de ne pas utiliser l'hydroxychloroquine chez les patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID-19 (recommandation faible).
Interféron- $\alpha$	NR	NR	NR	NR	NR	Nous suggérons de ne pas utiliser l'interféron- $\alpha$ chez les patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID-19 (recommandation faible).
Interféron- $\beta$	NR	NR	NR	NR	NR	Nous suggérons de ne pas utiliser l'interféron- $\beta$ chez les patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID-19 (recommandation faible).
Lopinavir-ritonavir	Chez les patients hospitalisés pour COVID-19, la ligne directrice de l'IDSA recommande l'association lopinavir-ritonavir seulement dans le contexte d'un essai clinique (connaissances à parfaire).	Dans les cas de la forme critique de la COVID-19, la ligne directrice de la SSC suggère de ne pas utiliser d'emblée le lopinavir-ritonavir (recommandation faible).	NR	NR	NR	Nous suggérons de ne pas utiliser le lopinavir-ritonavir chez les patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID-19 (recommandation faible).
Ribavirin	NR	NR	NR	NR	NR	Nous suggérons de ne pas utiliser la ribavirine chez les patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID-19 (recommandation faible).

ANZICS = Australian and New Zealand Intensive Care Society, COVID-19 = maladie à coronavirus 2019, IDSA = Infectious Diseases Society of America, NICE = National Institute for Health and Care Excellence du Royaume-Uni, NR = non rapporté, OMS = Organisation mondiale de la santé, SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë, SSC = Surviving Sepsis Campaign. \*L'utilisation de ces interventions n'a pas été envisagée pour les patients atteints de la forme modérée de la COVID-19 dans la présente ligne directrice.



## Mise en œuvre

La ligne directrice sera disponible dans des formats conviviaux et multinationaux pour les médecins et les patients par le biais de MAGICapp (<https://app.magicapp.org/app#/guideline/EK6W0n>). Cela inclura les tableaux interactifs des sommaires des observations GRADE et des outils décisionnels pour faciliter les prises de décision lors des consultations. La ligne directrice sera mise à jour sur MAGICapp à mesure que de nouvelles données seront disponibles.

De plus, les participants à cette ligne directrice prévoient faire partie d'une initiative plus vaste pour formuler rapidement de nouvelles recommandations à mesure que des données de meilleure qualité provenant d'ERC seront publiées pour confirmer ou modifier les pratiques.

Les recommandations contenues dans cette ligne directrice visent à décourager l'utilisation d'interventions pour lesquelles on dispose de données de très faible qualité, ce qui réduira le gaspillage de ressources médicales. Il faut noter que la circulation d'assertions non fondées faisant la promotion de médicaments au sujet desquels nous n'avons pas pu trouver de données robustes quant à leurs bénéfices pour le moment représente un obstacle majeur à l'application de cette ligne directrice.

## Autres lignes directrices

Le tableau 1 résume les recommandations sur l'utilisation des corticostéroïdes, du plasma de convalescent et des antiviraux provenant de 5 lignes directrices sur la COVID-19 : celles de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA)<sup>51</sup>, de la campagne Surviving Sepsis (SSC)<sup>52</sup>, de l'OMS<sup>8</sup>, de l'Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS)<sup>53</sup> et du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni<sup>54</sup>.

En ce qui concerne les corticostéroïdes et le SDRA, l'IDSA n'en recommande l'utilisation que dans un contexte d'essai clinique; la SSC exprime une suggestion favorable; et l'OMS, l'ANZICS et le NICE se positionnent contre. Chez les patients indemnes de SDRA, toutes les lignes directrices déconseillent leur utilisation.

En ce qui concerne le plasma de convalescent, l'IDSA n'en recommande l'utilisation que dans un contexte d'essai clinique. La SSC et notre ligne directrice se sont exprimées contre son utilisation. Les autres lignes directrices n'ont pas abordé le sujet.

L'IDSA a recommandé l'utilisation du lopinavir-ritonavir uniquement dans un contexte d'essai clinique et la SSC, tout comme notre ligne directrice, se sont prononcées contre ce médicament. Les autres lignes directrices n'ont pas abordé la question du lopinavir-ritonavir. L'IDSA a recommandé l'utilisation de l'hydroxychloroquine uniquement dans un contexte d'essai clinique et la SSC n'a formulé aucune recommandation à son sujet; les autres lignes directrices n'ont pas abordé la question. Aucune de ces lignes directrices n'a porté sur les autres médicaments au sujet desquels notre ligne directrice s'est prononcée.

## Lacunes dans les connaissances

Les bénéfices et, dans une large mesure, les préjudices associés aux interventions mentionnées dans cette ligne directrice

demeurent très incertains. Même si des données tirées d'ERC sont requises pour tous les agents envisagés, les plus prometteurs d'entre eux devraient probablement être prioritaires.

En raison des données actuellement plus prometteuses quant à des effets marqués, nous suggérons la réalisation d'ERC volumineux et méthodologiquement rigoureux pour analyser l'action des corticostéroïdes chez les patients atteints de la forme grave de la COVID-19 et plus particulièrement de SDRA, et également celle du lopinavir-ritonavir et de l'umifénovir dans la forme grave de la COVID-19. L'hydroxychloroquine serait une autre candidate pour une étude plus approfondie, non parce qu'on dispose de données provenant d'études chez l'être humain, mais plutôt en raison des résultats d'études précliniques et de l'intérêt qu'elle suscite jusqu'à maintenant.

Beaucoup d'ERC sont en cours pour évaluer des interventions de lutte à la COVID-19, y compris une importante initiative commanditée par l'OMS, l'essai SOLIDARITY<sup>55</sup>.

## Limites

Au moment où nous avons déterminé la portée de cette ligne directrice, nous avons décidé d'exclure le remdésivir, parce qu'aucun brevet n'en permettait l'utilisation dans le monde, et du tocilizumab, parce qu'aucune étude n'est disponible concernant son utilisation. Les 2 médicaments sont à présent envisagés pour la COVID-19. Le fait que nous ne les ayons pas inclus représente une des limites de notre ligne directrice.

La composition du groupe de travail pour la ligne directrice représente une autre limite : en effet, notre groupe de travail incluait plus d'hommes que de femmes, et ses membres provenaient principalement de la Chine et du Canada.

## Conclusion

Étant donné que les données étaient majoritairement de très faible qualité pour ce qui est des bénéfices des traitements étudiés par le groupe de travail, et compte tenu des inférences de ce dernier au sujet des valeurs et des préférences des patients, le groupe de travail a formulé presque exclusivement des recommandations faibles à l'encontre de l'utilisation des interventions passées en revue dans la présente ligne directrice. La communauté scientifique devrait interpréter les recommandations faibles de cette ligne directrice comme un appel à entreprendre de toute urgence des ERC rigoureux sur les interventions proposées.

## Références

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* le 28 février 2020 [Cyberpublication avant impression]. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* le 13 mars 2020 [Cyberpublication avant impression]. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
4. Coehn E, Bonifield J, Nigam M. Trump says this drug has "tremendous promise," but Fauci's not spending money on it. *CNN* 2020 Apr. 10. Accessible ici : [www.cnn.com/2020/03/28/health/coronavirus-hydroxychloroquine-trial/index.html](http://www.cnn.com/2020/03/28/health/coronavirus-hydroxychloroquine-trial/index.html) (consulté le 26 avril 2020).

5. Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA* le 24 mars 2020 [Cyberpublication avant impression]. doi: 10.1001/jama.2020.4742.
6. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al, editors. *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington (D.C.): National Academy of Sciences; 2011.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
8. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. Genève : Organisation mondiale de la santé; le 13 mars 2020.
9. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano L, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19: a systematic review and meta-analysis including summaries of indirect evidence from ARDS, SARS, MERS, influenza, and community acquired pneumonia. *CMAJ* 2020. Sous presse.
10. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* le 12 avril 2020 [Cyberpublication avant impression]. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
11. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *medRxiv* le 7 avril 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.20056390.
12. Lau EHY, Cowling BJ, Muller MP, et al. Effectiveness of ribavirin and corticosteroids for severe acute respiratory syndrome. *Am J Med* 2009;122:1150.e11-21.
13. Long Y, Xu Y, Wang B, et al. Clinical recommendations from an observational study on MERS: glucocorticoids was benefit in treating SARS patients. *Int J Clin Exp Med* 2016;9:8865-73.
14. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:757-67.
15. Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:676-8.
16. Devasenapathy N, Ye Z, Loeb M, et al. Indirect evidence on efficacy and safety of convalescent plasma in severe COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020. Sous presse.
17. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:941-50.
18. Beigel JH, Tebas P, Elie-Turenne MC, et al. Immune plasma for the treatment of severe influenza: an open-label, multicentre, phase 2 randomised study. *Lancet Respir Med* 2017;5:500-11.
19. Davey RT, Fernandez-Cruz E, Markowitz N, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:951-63.
20. Hung IFN, To KKW, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013;144:464-73.
21. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv* le 15 avril 2020. doi: 10.1101/2020.03.19.20038984.
22. Liu W, Zhou P, Chen K, et al. Efficacy and safety of antiviral agents in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020. Sous presse.
23. Yan D, Liu X-y, Zhu Y-n, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* le 30 mars 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040832.
24. Zhou Q, Wei X-S, Xiang X, et al. Interferon- $\alpha$ 2b treatment for COVID-19. *medRxiv* le 10 avril 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20042580.
25. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* le 15 avril 2020. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432.
26. Cai QX, Yang MH, Liu DJ, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering* le 18 mars 2020 doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
27. Muller MP, Dresser L, Raboud J, et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27:494-503.
28. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* le 18 mars 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Cyberpublication avant impression].
29. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* le 6 mars 2020. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
30. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*; le 10 avril 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
31. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* le 14 avril 2020 doi: 10.1101/2020.04.10.20060558.
32. Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoor Y, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern respiratory syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC Infect Dis* 2016;16:174.
33. Leong HN, Ang B, Earnest A, et al. Investigational use of ribavirin in the treatment of severe acute respiratory syndrome, Singapore, 2003. *Trop Med Int Health* 2004;9:923-7.
34. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2129-32.
35. Liu Q, Fang X, Tian L, 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* le 17 avril 2020. doi: 10.1101/2020.04.11.20056523.
36. Dose-finding study of favipiravir in the treatment of uncomplicated influenza. ClinicalTrials.gov: NCT01068912; 2010. Accessible ici : [www.clinicaltrials.gov/show/NCT01068912](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01068912) (consulté le 28 mars 2020).
37. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* le 14 avril 2020. doi: 10.1101/2020.04.10.20060699.
38. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* le 23 avril 2020. doi: 10.1101/2020.04.16.20065920.
39. Higgins JPT, Thomas J, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.0*. Oxford (UK): The Cochrane Collaboration; updated July 2019.
40. Guyatt GH, Busse JW. Modification of Cochrane tool to assess risk of bias in randomized trials. Ottawa: Evidence Partners. Accessible ici : [www.evidencepartners.com/resources/methodological-resources/](http://www.evidencepartners.com/resources/methodological-resources/) (consulté le 26 avril 2020).
41. Busse JW, Guyatt GH. Tool to assess risk of bias in cohort studies. Ottawa: Evidence Partners. Accessible ici : [www.evidencepartners.com/resources/methodological-resources/](http://www.evidencepartners.com/resources/methodological-resources/) (consulté le 26 avril 2020).
42. Busse JW, Guyatt GH. Tool to assess risk of bias in case-control studies. Ottawa: Evidence Partners. Accessible ici : [www.evidencepartners.com/resources/methodological-resources/](http://www.evidencepartners.com/resources/methodological-resources/) (consulté le 26 avril 2020).
43. Balsem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.
44. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. rating the quality of evidence — study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64:407-15.
45. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. rating the quality of evidence — imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1283-93.
46. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. rating the quality of evidence — inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1294-302.
47. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. rating the quality of evidence — indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1303-10.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. rating the quality of evidence — publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1277-82.
49. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1311-6.
50. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Guidelines International Network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Ann Intern Med* 2015;163:548-53.
51. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Arlington (VA): Infectious Disease Society of America; 2020. Accessible ici : [www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/](http://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/) (consulté le 26 avril 2020).
52. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* le 28 mars 2020 [Cyberpublication avant impression]. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
53. COVID-19 guidelines version 1. Camberwell (AU): The Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS); 2020. Accessible ici : [www.anzics.com.au/coronavirus-guidelines/](http://www.anzics.com.au/coronavirus-guidelines/) (consulté le 26 avril 2020).
54. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence; 2020. Accessible ici : [www.nice.org.uk/guidance/ng165](http://www.nice.org.uk/guidance/ng165) (consulté le 26 avril 2020).
55. Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients. ISRCTN Registry. ISRCTN83971151; 2020. Accessible ici : [www.isrctn.com/ISRCTN83971151](http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151) (consulté le 26 avril 2020).

**Intérêts concurrents :** Younsuck Koh, Bin Du et Yaseen Arab déclarent être les auteurs de Surviving Sepsis Campaign : Guidelines on the Management of Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019, qui formule une recommandation en lien avec cette ligne directrice au sujet des corticostéroïdes dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Bin Du déclare être l'investigateur principal d'un essai randomisé et contrôlé (ERC) prospectif en cours sur l'efficacité des corticostéroïdes chez les patients atteints de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) dans sa forme de modérée à grave, soutenu par la subvention de recherche n° 2020YFC0841300 du ministère des Sciences et de la Technologie de la République populaire de Chine. Srinivas Murthy et Robert Fowler déclarent être les investigateurs d'un essai bénéficiant d'une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), pour évaluer l'effet des corticostéroïdes et des antiviraux (hydroxychloroquine et lopinavir-ritonavir) chez des patients atteints de COVID-19. Ning Shen déclare être investigateur pour un essai qui mesure l'effet de l'hydroxychloroquine chez des patients atteints de COVID-19, subventionné par le Centre des sciences de la santé de l'Université de Pékin. Neill Adhikari déclare être co-investigateur d'un projet subventionné par les IRSC sur les antiviraux chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et d'un second projet subventionné par les IRSC sur divers traitements, y compris les corticostéroïdes, dans des cas critiques de COVID-19. Mark Loeb déclare avoir reçu une subvention et des honoraires personnels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour des travaux contractuels sur la grippe et la résistance aux antibiotiques, des honoraires de consultation et une subvention de Seqirus pour un ERC sur la grippe, des honoraires personnels à titre de membre du comité consultatif et un soutien non financier de Sanofi sous forme de don de vaccins en vue d'un ERC sur la grippe, et des honoraires à titre de consultant pour Pfizer et Medicago. Le Dr Loeb déclare aussi être investigateur pour un essai sur l'effet de la chloroquine-azithromycine chez les patients atteints de COVID-19, subventionné par le ministère de la Santé de l'Ontario, Bayer et Abbott. François Lamontagne et Bram Rochweg déclarent être investigateurs d'un essai subventionné par les IRSC sur l'effet des corticostéroïdes et des antiviraux (hydroxychloroquine et lopinavir-ritonavir) chez des patients atteints de COVID-19. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

**Affiliations :** Départements de méthodes, données et impacts de la recherche en santé (Ye, Rochweg, Guyatt, Colunga-Lozano) et de médecine (Rochweg), Université McMaster, Hamilton, Ont.; Service de pharmacie (Wang), Hôpital Chaoyang de Beijing, Faculté de médecine de l'Université de Pékin, Beijing, Chine; Département de médecine, Division interdépartementale des soins intensifs (Adhikari, Fowler), Université de Toronto, Toronto, Ont.; Département de médecine de soins intensifs et Institut de recherche Sunnybrook (Adhikari, Fowler), Centre des sciences de la santé Sunnybrook, Toronto, Ont.; Département de pédiatrie (Murthy), Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C-B.; Département de médecine (Lamontagne), Université de Sherbrooke; Centre de recherche du CHU de Sherbrooke (Lamontagne), Sherbrooke, Qué.; Département de médecine de soins intensifs (Qiu), Hôpital de Zhongda, Faculté de médecine, Université du Sud-Est, Nanjing, Chine; Service de pharmacie (Wei), Premier hôpital affilié au Centre hospitalier universitaire de Guangzhou; Service de médecine de soins intensifs (Sang), Premier hôpital affilié au Centre hospitalier universitaire de Guangzhou, Institut de pneumologie de Guangzhou, Guangzhou, Chine; Département de pathologie, de médecine moléculaire et de méthodes, données et impacts de la recherche en santé (Loeb), Université McMaster, Hamilton, Ont.; Service de pneumologie et de médecine de soins intensifs (Shen), Troisième hôpital

universitaire de Pékin, Beijing, Chine; Guangdong Kuaiwen Technology Co. Ltd. (Huang), Guanzhong, Chine; Kunshan Guanghui Precise Metal Co. Ltd. (Jiang), Kunshan, Chine; Département de soins intensifs (Arabi), Centre hospitalier universitaire du Roi Saud bin Abdulaziz, Arabie saoudite; Département de médecine clinique (Colunga-Lozano), Centre des sciences de la santé, Université de Guadalajara, Guadalajara, Mexique; Département de médecine de soins intensifs (Jiang), Hôpital de Xuanwu, Faculté de médecine de l'Université de Pékin, Beijing, Chine; Département de pneumologie et de médecine de soins intensifs (Koh), Faculté de médecine de l'Université d'Ulsan, Séoul, Corée du Sud; Service de pharmacie (Liu), Hôpital de Tongji, Collège médical de Tongji, Université des sciences et de la technologie de Huazhong, Wuhan, Hubei, Chine; Service de pharmacie (Liu, Zhai), Troisième hôpital universitaire de Pékin, Beijing, Chine; Programmes de soins aigus et chroniques (Phua), Hôpital Alexandra, Centre hospitalier universitaire national, Singapour; Service de pharmacie, Premier hôpital affilié USTC, Division des sciences de la vie et de médecine, Université des sciences et de la technologie de Chine, Hefei (Shen), Anhui, Chine; Service de chirurgie générale (Huo), Troisième hôpital universitaire affilié à l'Université de Pékin, Beijing, Chine; Unité de soins intensifs médicaux (Du), Collège médical Union de Pékin, Beijing.

**Collaborateurs :** Zhikang Ye, Suodi Zhai, Bin Du, Bram Rochweg et Gordon Guyatt ont collaboré à la conception et à l'élaboration des travaux. Zhikang Ye, Ying Wang, Bram Rochweg, Haibo Qiu, Mark Loeb, Luis Colunga-Lozano, Bin Du, Fang Liu, Suodi Zhai Gordon Guyatt ont collaboré à l'acquisition des données. Zhikang Ye, Ying Wang, François Lamontagne, Robert Fowler, Neill Adhikari, Li Jiang, Mark Loeb, Haibo Qiu, Li Wei, Ling Sang, Ning Shen, Minhua Huang, Yaseen Arabi, Younsuck Koh, Luis Colunga-Lozano, Dong Liu, Fang Liu, Jason Phua, Aizong Shen, Tianui Huo, Bin Du, Suodi Zhai et Gordon Guyatt ont collaboré à l'analyse et à l'interprétation des données. Tous les auteurs ont participé à la rédaction du manuscrit, en ont révisé de façon critique le contenu intellectuel important, ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée, et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

**Financement :** Aucun.

**Propriété intellectuelle du contenu :** Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités afférentes à la licence Creative Commons Attribution (CC BY NC 4.0), qui permet aux utilisateurs d'employer, reproduire, disséminer ou afficher l'article à la condition que les travaux originaux soient adéquatement cités et que la réutilisation soit restreinte à des fins non commerciales (c.-à-d., à des fins de recherche ou de formation). Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

**Remerciements :** Les auteurs remercient Rachel J. Couban pour sa contribution au développement de stratégies de recherche optimale pour les 3 revues systématiques qui ont orienté cette ligne directrice.

**Avertissement :** Les opinions exprimées dans cet article n'engagent que les auteurs et ne reflètent pas nécessairement les vues, les décisions ou les politiques des établissements auxquels ils sont affiliés.

**Approbations :** Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie (AMMI) Canada, Société canadienne de soins intensifs, Centre pour une pratique efficace et Association pharmaceutique chinoise, Comité professionnel des pharmaciens des hôpitaux

**Correspondance :** Bin Du, [dubin98@gmail.com](mailto:dubin98@gmail.com); Suodi Zhai, [zhaisuodi@163.com](mailto:zhaisuodi@163.com); Gordon Guyatt, [guyatt@mcmaster.ca](mailto:guyatt@mcmaster.ca)