

22 MARS 2020

Réponse  
rapide

## COVID-19 et Antiviraux

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

2020-03-22 17:31

**Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) 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 et antiviraux. Québec, Qc : INESSS; 2020. 14 p.

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

## COVID-19 et antiviraux

*Le présent document ainsi que les constats et prises de position 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. Cette position est basée sur une recension sommaire de la documentation scientifique (Pubmed, littérature grise) identifiée par des professionnels en évaluation et pharmaciens de l'INESSS. Par ailleurs, son contenu ne repose pas sur une recherche exhaustive de la littérature et une évaluation de la qualité des études avec des outils standardisés. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de faire évoluer sa position. Ainsi, des mises à jour sont prévues.*

### POSITION DE L'INESSS

Malgré des données précliniques encourageantes pour certains antiviraux candidats pour un traitement de la COVID-19, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'appuyer l'utilisation généralisée de l'un d'entre eux chez les patients infectés.

Les antiviraux pour lesquels des essais cliniques sont en cours de réalisation et pour lesquels des résultats d'essais cliniques sont les plus attendus sont le remdésivir et l'association lopinavir/ritonavir, ainsi que le tocilizumab pour les formes les plus graves de la maladie.

- Tous les efforts devraient être déployés pour intégrer dans des protocoles de recherche les patients ayant un diagnostic confirmé qui recevront ces médicaments.
- En absence de protocoles de recherche, leur usage devrait être restreint à des patients dont la condition clinique exige une hospitalisation dans un centre désigné, en respectant des critères de sélection et posologies pré définis dans le cadre d'un protocole.

Le recours aux traitements dont les données d'efficacité comportent un niveau élevé d'incertitude devrait être conditionnel au recueil d'informations portant sur des indicateurs précis. Cela permettrait de documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec.

## REMDÉSIVIR

**Le remdésivir (ou GS-5734)** est un analogue nucléosidique exerçant une activité antivirale en s'incorporant dans les brins d'ARN des virus sensibles. Ce médicament expérimental initialement développé pour le traitement de l'infection par le virus Ebola n'est actuellement commercialisé nulle part dans le monde.

## CONSTATS DE L'INESSS

- Le remdésivir a notamment démontré une puissante activité in vitro et in vivo sur la réplication des virus responsables du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), deux coronavirus semblables à celui causant la COVID-19 (Sheahan 2017 et 2020, Brown 2019). Dans un modèle de souris infectées par une souche de SRAS-CoV, le remdésivir permet de réduire la charge virale pulmonaire de façon significative et améliore la fonction respiratoire et les symptômes de la maladie et ce, qu'il soit administré de façon prophylactique ou thérapeutique (Agostini 2018). Lorsqu'utilisé sur des modèles de souris infectés par le MERS-CoV, le remdésivir a réduit la charge virale et amélioré la fonction respiratoire de façon plus importante que la combinaison de l'association lopinavir/ritonavir avec l'interféron-bêta (Sheahan 2020).
- À ce jour, seul un nombre restreint de patients souffrant de la COVID-19 a reçu ce traitement expérimental par l'intermédiaire de dispositifs d'accès compassionnels (Holshue 2020).
- Au Canada, il est accessible par un programme d'accès spécial de Santé Canada (Santé Canada 2020, Gilead 2020b). Les demandes sont évaluées au cas par cas; les patients pour lesquels une demande est faite doivent avoir un diagnostic confirmé biologiquement de COVID-19, être hospitalisés et sous ventilation mécanique et ne pas rencontrer de critères d'exclusion (défaillance de plusieurs organes, besoin d'amines vasopressives pour maintenir la pression artérielle, niveaux d'ALT > 5x LNS, Clairance de la créatinine < 30 ml/min ou dialyse ou hémofiltration veino-veineuse continue)
- En raison de sa nature expérimentale et du manque de recul clinique, nous disposons de peu d'informations sur le profil d'innocuité du remdésivir. Les études pré-cliniques indiquent qu'il pourrait cibler le rein; des essais chez des volontaires sains ont également révélé une augmentation possible des transaminases.
- Considérations posologiques :
  - Essais cliniques en cours (Gilead 2020):
    - Dose de charge de 200 mg suivi d'une dose de maintien de 100 mg par jour jusqu'au jour 5 ou 10.
  - Italie (SIMIT 2020):
    - En association avec de la chloroquine 500 mg BID (ou l'hydroxychloroquine), pendant 20 jours

- Dose de charge de 200 mg suivi d'une dose de maintien de 100 mg du jour 2 au jour 10, patients avec symptômes sévères.

## **LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA<sup>MC</sup>)**

**L'association lopinavir/ritonavir est un traitement antirétroviral.**

### **CONSTATS DE L'INESSS**

- L'association médicamenteuse a démontré une activité antivirale in vitro et in vivo sur des souches de SRAS-CoV et de MERS-Cov (de Wilde 2014, Fuk-Woo 2015, Chan 2015). Des résultats d'essais préliminaires indiquent que la combinaison de l'association entre le lopinavir/ritonavir et de la ribavirine a procuré des résultats favorables tant au niveau virologique que clinique chez des patients infectés par le SRAS-CoV (Chu 2004). On ne dispose actuellement pas de données pré-cliniques sur le SRAS-CoV2 à l'origine de la COVID-19.
- Jusqu'au 18 mars 2020, nous ne disposons que de rapports de cas chez des patients souffrant de la COVID-19 (Han 2020, Lim 2020). Une série de cas de 18 patients infectés par le SRAS-CoV2 dans 4 hôpitaux de Singapour a été publiée. La combinaison lopinavir/ritonavir (200mg/100 mg bid x 14 jours) a été prescrite à cinq de ces patients. Pour 3 des 5 patients, l'initiation de lopinavir/ritonavir s'en est suivie d'une diminution des besoins en oxygénothérapie dans les 3 jours suivants et pour 2 des 5 patients, il y a eu négativation des écouvillons nasopharyngés. Cependant, 2 patients se sont détériorés progressivement. La majorité des patients (4 sur 5) ont présentés des effets indésirables comme des nausées, des vomissements, des diarrhées et des perturbations du bilan hépatique. L'auteur conclut que l'évidence de bénéfices cliniques à utiliser cette association est équivoque (Young 2020).
- Une étude rétrospective de 134 patients (tableau 1) révèle qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe traité par l'association lopinavir/ritonavir et le groupe contrôle. Des essais cliniques sont actuellement en cours de réalisation en Chine. Pas de mention de cette combinaison dans les lignes directrices de l'OMS.
- Les résultats d'un essai clinique à répartition aléatoire, contrôlé et à devis ouvert réalisé en Chine chez 199 patients présentant une infection confirmée au SRAS-CoV-2 a été publié le 18 mars 2020 (Cao 2020, tableau 1). Pour être inclus, les patients devaient présenter une saturométrie à l'air ambiant de 94% ou moins et un rapport de la pression partielle artérielle en oxygène et de la fraction inspirée en oxygène inférieure à 300 mm Hg. Ils étaient assignés à recevoir l'association de lopinavir-ritonavir (aux doses respectives de 400 mg et 100 mg deux fois par jour pendant 14 jours en association avec les soins standards, ou les soins standards seuls. Le paramètre principal évalué était le délai avant l'amélioration clinique, définie comme le délai avant qu'une amélioration de 2 points surviennent sur une échelle ordinale comprenant sept catégories ou le délai jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les résultats n'ont pas montré de différence significative dans le délai de survenue d'une amélioration clinique ou dans la durée d'hospitalisation (RRI 1,24 [0,90 à 1,72]. La différence de

mortalité à 28 jours n'a pas non plus atteint le seuil de signification statistique (19,2 % dans le groupe LPN/RTN et 25,0% dans le groupe contrôle; différence : - 5,8%; IC95 % : -17,3 à 5,7%). Par ailleurs, la proportion de patients avec une charge virale détectable était similaire entre les groupes à différents points dans le temps. Le taux de mortalité (22,1%) observé dans cette étude était beaucoup plus important que la moyenne rapportée de 11 à 14,5% chez les patients hospitalisés. Par ailleurs, la population incluse était très hétérogène à ce qui a trait au délai depuis l'apparition des premiers symptômes et à la gravité de la maladie. Une analyse post-hoc a d'ailleurs révélé une réduction accrue de la mortalité chez les patients traités dans les 12 jours suivant l'apparition des premiers symptômes mais pas chez ceux traités plus tard. Par ailleurs, une proportion plus importante de patients dans le groupe ayant reçu l'association lopinavir/ritonavir ayant eu une insuffisance rénale aiguë, des infections secondaires ou une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique étaient moins importante que dans le groupe n'ayant pas reçu d'antiviral. **Ces résultats soulèvent des questionnements quant au moment approprié d'instaurer le traitement.**

- Les résultats d'une étude réalisée en Chine qui évalue l'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir par rapport à celle de la chloroquine est en cours de révision par les pairs (Liu 2020).
- Considérations posologiques :
  - Essais cliniques :
    - Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg, 2 comprimés BID pendant 14 jours (Cao 2020)
    - Patients avec présentation sévère de la maladie
  - Belgique (Consensus de cliniciens 2020)
    - Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg, 2 comprimés BID pendant 14 jours
    - Patients avec symptômes sévères
  - 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), pendant 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

## AUTRES MOLÉCULES

Un certain nombre d'autres molécules sont proposées comme des candidats potentiels pour le traitement de la COVID-19. C'est le cas notamment des associations de darunavir/ritonavir, de darunavir/cobicistat, de certains interférons (*European Center for*

*Disease and control 2020*), de l'association emtricitabine/tenofovir, du ruxolitinib, de l'association sofosbuvir/ribavirine, du baloxavir marboxil, du favipiravir et de l'arbidol (WHO 2020). Bien qu'un grand nombre d'études cliniques soit en cours de réalisation (*WHO International Clinical trials Registry Platform 2020*), on ne dispose actuellement que de peu ou pas de données supportant l'efficacité potentielle de ces médicaments pour le traitement de la COVID-19.

Le **tocilizumab** est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 humaine (IL-6). L'IL-6 joue un rôle fondamental dans les manifestations inflammatoires dont font état certains patients infectés par la COVID-19. Il est principalement utilisé actuellement en arthrite rhumatoïde.

- Les principales données d'efficacité proviennent d'une étude rétrospective menée dans 2 hôpitaux de Chine chez 21 patients, dans un état sévère ou critique, traités avec le tocilizumab (Xu 2020). Tous les patients présentaient des anomalies radiologiques, nécessitaient de l'oxygénothérapie et avaient des élévations d'IL-6 et de protéine-C réactive. Ils ont reçu les soins standards incluant le lopinavir, la méthylprednisolone, une oxygénothérapie et d'autres soins de support. Le tocilizumab a été ajouté à la dose de 400 mg par voie intraveineuse. Parmi eux, 18 patients n'ont reçu une seule dose de tocilizumab alors que 3 patients ont reçu 2 doses. Rapidement après avoir reçu le tocilizumab, la température corporelle de tous les patients s'est presque complètement normalisée et les symptômes cliniques se sont améliorés dans les jours suivants. La saturation en oxygène s'est améliorée remarquablement puisqu'une baisse de leur besoin en oxygène a été observée pour 16 des 20 patients (retrait du ventilateur pour 2 patients). Aucun effet secondaire n'a été rapporté avec le tocilizumab. Les auteurs concluent que le tocilizumab pourrait être efficace pour le traitement des cas sévères d'infection à la COVID-19, associés à un état fébrile et une tempête inflammatoire.
- Une étude clinique est actuellement en cours en Chine jusqu'au 10 mai (Liu 2020).
- Il apparaît dans les choix de traitement possible pour les cas sévères et critiques dans les lignes directrices chinoises (*China Clinical Health Commission 2020*) et italiennes (SIMIT 2020). Il s'administre par perfusion intraveineuse pour cette indication.
  - Dans ces guides, les posologies diffèrent allant de 4 à 12 mg/kg et de 400 à 800 mg par dose. En cas de réponse clinique partielle ou incomplète 8 à 12 heures plus tard, une 2<sup>e</sup> et une 3<sup>e</sup> dose peuvent être répétées à la même posologie.
- Actuellement, le dosage d'IL-6 s'effectue seulement au CHUM. Avec l'utilisation actuelle en arthrite rhumatoïde, le tocilizumab est associée à des réactions à la perfusion, des élévations des enzymes hépatiques et augmentations des taux de lipides sériques ou de neutrophiles. Il est contre-indiqué en présence d'une tuberculose active.

L'**oseltamivir** est un promédicament dont le métabolite actif est un inhibiteur sélectif de l'enzyme neuraminidase du virus influenza de type A et de type B. Il s'administre par voie orale.

- Les résultats d'une série de cas portant sur 138 patients hospitalisés à Wuhan parmi lesquels 89,9% ont reçu l'oseltamivir ont été publiés (Wang 2020). Les patients ont également reçu des antibiotiques et de la méthylprednisolone. Les doses d'oseltamivir et de méthylprednisolone étaient adaptées à la gravité de l'infection. Selon les auteurs, ces cas n'ont pas révélé de signal d'efficacité de l'oseltamivir. D'autres séries de cas de patients traités avec l'oseltamivir ont été rapportés sans qu'elles permettent de conclure quant à l'efficacité de cette molécule (Huang 2020).

D'ailleurs, le guide italien recommande que le choix d'ajouter un traitement antibiotique et/ou antiviral ne doit être fait qu'en présence de preuves raisonnables de surinfection bactérienne ou virale (SIMIT 2020). Aucun des guides consultés (Chine, Italie, Belgique, France, Université de Washington) n'a inclus l'oseltamivir dans les choix de traitement.

## Interférons

Les observations cliniques chez les animaux et les humains ont montré que les infections causées par MERS-CoV sont médiées par la réplication virale et la réponse immunitaire de l'hôte. Ces observations ont conduit à l'exploration de traitement en combinaison avec des interférons de type I ou II.

L'interféron bêta (INFb) semble montrer la meilleure efficacité dans les cultures tissulaires.

- Des améliorations cliniques avec l'INFb ont été observées chez des mammifères infectés par une souche de MERS-CoV.
- Des essais sont en cours (MIRACLE Trial) afin d'évaluer la combinaison LPV/RTV et INFb chez des patients infectés par un MERS-CoV. Une étude clinique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association LPV/RTV-INFb chez des patients hospitalisés à la suite d'une infection par le SARS-CoV-2 (ChiCTR2000029308) a aussi été débutée en Chine. Cependant, il semble que cette combinaison est moins efficace que le remdésivir (Martinez 2020).

La **ribavirine**, un analogue nucléosidique de la guanosine, un antiviral utilisé pour traiter différentes infections virales comme le virus syncytial respiratoire, le virus de l'hépatite C et certains virus de fièvre hémorragique. Dans la majorité des cas, la ribavirine est combinée à l'interféron.

- Des résultats prometteurs ont été obtenus sur des macaques infectés avec le MERS-CoV mais des données contradictoires ont été obtenues chez l'humain.
- Une étude a souligné que la ribavirine pourrait ne pas avoir d'effets antiviraux in vivo significatifs contre COVID-19, car des concentrations très élevées étaient nécessaires pour réduire l'infection virale in vitro (Wang 2020).

- De plus, elle cause de l'anémie, un effet indésirable non souhaitable chez des patients présentant des troubles respiratoires.

La ribavirine ne sera donc probablement pas un traitement potentiel contre le SARS-CoV-2 (Martinez).

La **quercétine** est un flavonoïde présent chez les plantes à qui l'on confère plusieurs propriétés médicinales. Des analyses moléculaires ont montré que la quercétine avait un potentiel d'inhibition du COVID-19 (Khaerunnisa 2020). Des essais cliniques doivent débuter bientôt en Chine dans les prochaines semaines.

L'**amantadine** et la **rimantadine**, sont deux dérivés d'adamantanes. L'amantadine est indiquée pour le traitement de la maladie de Parkinson ; elle n'est plus recommandée dans le traitement de la grippe en raison de la résistance importante des virus influenza. La rimantadine n'est pas commercialisée au Canada. Ces deux molécules interfèrent avec le cycle de réplication des virus influenza de type A en inhibant l'activité du canal ionique M2 de leur membrane cellulaire.

Les résultats des essais ayant évalué in vitro et vivo la capacité d'inhibition de la réplication des coronavirus par ces molécules sont contradictoires. Des effets antiviraux modestes ont été mis en évidence sur des modèles animaux infectés par des souches de coronavirus bovins ainsi que par le SARS-CoV (Payne 1990, Chen 2004, Tanner 2005). Toutefois, au moins une autre étude a montré des résultats décevants (Tan 2004). L'amantadine a montré une capacité à se lier au domaine transmembranaire d'une protéine d'enveloppe du SARS-CoV et à inhiber l'activité de ses canaux ioniques (Torres 2007), ce qui laisse croire que cette classe de médicaments pourrait avoir un intérêt dans les infections à coronavirus. Toutefois, les résultats d'une étude montrent que l'inhibition de l'une des protéines membranaires du SRAS-CoV a conduit à des mutations permettant au virus de restaurer leur activité (Nieto-Torres 2014). Les auteurs en ont donc conclu que certaines protéines de structure sont impliquées dans la virulence des infections à SRAS-CoV. Cela pourrait expliquer la résistance à ces dérivés d'adamantanes des virus influenza de type A. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité d'une de ces molécules chez des patients souffrant d'un syndrome respiratoire causé par une souche de coronavirus. Par ailleurs, aucun essai clinique les concernant n'est en cours de réalisation.

#### **POSITION DE L'INESSS**

Malgré des données précliniques encourageantes pour certains antiviraux candidats pour un traitement de la COVID-19, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'appuyer l'utilisation généralisée de l'un d'entre eux chez les patients infectés.

Les antiviraux pour lesquels des essais cliniques sont en cours de réalisation et pour lesquels des résultats d'essais cliniques sont les plus attendus sont le remdésivir et

l'association lopinavir/ritonavir, ainsi que le tocilizumab pour les formes les plus graves de la maladie.

- Tous les efforts devraient être déployés pour intégrer dans des protocoles de recherche les patients ayant un diagnostic confirmé qui recevront ces médicaments.
- En absence de protocoles de recherche, leur usage devrait être restreint à des patients dont la condition clinique exige une hospitalisation dans un centre désigné, en respectant des critères de sélection et posologies pré définis dans le cadre d'un protocole.
- Le recours aux traitements dont les données d'efficacité comportent un niveau élevé d'incertitude devrait être conditionnel au recueil d'informations portant sur des indicateurs précis. Cela permettrait de documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec.

## RÉFÉRENCES

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et coll. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2).
- Brown AJ, Won JJ, Graham RL, et coll. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic delta coronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res*. 2019;169:104541
- Cao B, Wang Y, Wen B, et coll. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18.
- Chan JF, Yao Y, Yeung ML. Treatment with Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$ 1b improves outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 2015 Dec 15.
- China Clinical Health Commission. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia Diagnosis and Treatment (7<sup>th</sup> edition). Disponible à : <http://kify.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> (consultée le 18 mars 2020)
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et coll. HKU / UCH SARS Study Group. Role of lopinavir / ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. Mar 2004; 59 (3): 252-6.
- Clinical trials. Adaptive COVID-19 Treatment Trial. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705?cond=adaptive+trial+COVID-19&draw=2&rank=1> (page consultée le 18 mars 2020)
- de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC et coll. 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 Aug;58
- European Centre for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update – 12 March 2020. Stockholm: ECDC; 2020. Disponible à : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>
- Fuk-Woo J, Yao Y, Yeung ML et coll. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$ 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*, Dec 15
- Gilead. Gilead Sciences Statement on the Company's Ongoing Response to the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Disponible à : <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-the-company-ongoing-response-to-the-2019-new-coronavirus> (consulté le 18 mars 2020).
- Gilead. Criteria to submit a compassionate use request for remdesivir. Disponible à : <https://rdvcu.gilead.com/> (consulté le 18 mars 2020)

- Han W, Quan B, Guo Y, et coll. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020 February 19.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et coll. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):929-36.
- Lim J, Jeon S, Shin HY, et coll. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary COVID-19 Transmission of Infection in Korea: The Application of Lopinavir / Ritonavir for the Treatment of COVID -19 Pneumonia Infected Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020 Feb 17; 35 (6): E79.
- Liu R, Miller J. China approves use of Roche drug in battle against coronavirus complications. Reuters 4 mars 2020 (page consultée le 19 mars 2020)
- Liu X, Chen H, Shang Y, et coll. Efficacy of Chloroquine and Lopinavir/Ritonavir in mild/general COVID-2019: a prospective, openlabel, multicenter randomized controlled clinical study. *Internal Medicine.* Under review.
- Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 mars 9; DOI: 10.1128/AAC.00399-20
- Santé Canada. Accès spécial au remdesivir. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-special/medicaments/remdesivir.html> (page consultée le 18 mars 2020)
- Sheahan T et coll. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396).
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et coll. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222.
- UW ICU COVID patient care. Référence à compléter.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et coll. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054408/>
- World Health Organization. Landscape analysis of therapeutics as 17 February 2020. Disponible à : [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table\\_of\\_therapeutics\\_Appendix\\_17022020.pdf?ua=1](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1) (consulté le 17 mars 2020)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform. 2019-nCoV / COVID-19 clinical trials. Disponible à : <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx?SearchTermStat=117&ReturnUrl=%7e%2fListBy.aspx%3fTypeListing%3d0> (consultée le 18 mars 2020)
- Xu X, Han M, Li T et coll. Effective Treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. (sous presse)

Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et coll. Epidemiologic Features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA 2020 mars 3; E1-7.

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

**Québec** 

#### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

